

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

**КОМШИЛОВА
КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА**

**АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
профессор Е.А.Трошина
Научный консультант
к.м.н. Богомолов П.О.**

Москва

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ	12
1.1. Определение и эпидемиология	12
1.2. Классификация и этиология	14
1.3. Патогенез.....	16
1.3.1. Инсулинорезистентность	17
1.3.2. Адипокины и медиаторы воспаления	18
1.3.3. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция	25
1.3.4. Другие факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени	27
1.4. Клинические проявления и диагностика.....	30
1.5. Течение и прогноз	42
1.6. Лечение.....	44
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Объекты исследования.....	55
2.2. Методы исследования	56
2.2.1. Клиническое обследование.....	56
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	57
2.2.3. Инструментальные методы обследования	59
2.3. Дизайн исследования	60
2.4. Статистический анализ результатов исследования.....	61
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	63
3.1. Результаты первого этапа работы	63

3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов	63
3.1.2. Изучение взаимосвязей между параметрами углеводного и липидного обмена, провоспалительными маркерами, маркерами дисфункции эндотелия, уровнем адипонектина, ИАП-1 и морфологической картиной печени у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП	79
3.2. Результаты второго этапа работы	91
3.2.1. Результаты анализа эффективности применения комбинированной терапии для лечения НАЖБП и коррекции ассоциированных с ней метаболических нарушений ...	93
3.2.2. Влияние немедикаментозной терапии на биохимические и гормональные показатели у больных абдоминальным ожирением и НАЖБП	108
3.2.3. Сравнительный анализ эффективности терапии метформином в комбинации с модификацией образа жизни и немедикаментозной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП	116
3.3. Клинический пример.....	125
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	152
ВЫВОДЫ	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ	172
ПРИЛОЖЕНИЕ	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний при ожирении. Как свидетельствуют данные исследований, НАЖБП при ожирении существенно повышает риск развития таких серьезных социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых (ССЗ), влияя таким образом на продолжительность и прогноз жизни больных [60, 81, 117]. По сведениям Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO), у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений, а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [60].

Неалкогольная жировая болезнь печени, объединяющая различные клиничко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз, с возможным исходом в цирроз, тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом (МС) [10, 45, 86, 94]. НАЖБП, в особенности НАСГ, во многих случаях остается своевременно нераспознанной и в отсутствии адекватного лечения может прогрессировать с развитием у 2-3% больных цирроза печени и фатальных последствий [69, 81, 84, 96].

В связи с увеличением роста распространенности ожирения и сахарного диабета неуклонно нарастает и частота сопряженной с ними НАЖБП [54, 96, 103, 134]. В общей популяции распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20-35%, неалкогольного стеатогепатита - 3% [16, 27, 81, 123]. В России, по данным скрининговой программы по выявлению распространенности НАЖБП и ее клинических форм, проведенной в 2007 году и охватившей 30754 человек, НАЖБП выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели

стеатоз, 16,8 % - стеатогепатит и 2,9% - цирроз печени [11].

Как показали некоторые исследования, высокий индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [54, 117]. У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75-93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5-26%, фиброз - 20-37%, цирроз печени у 9-10% больных [11, 81, 96]. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95-100% [10, 81].

Патогенетические механизмы развития НАЖБП среди больных ожирением в настоящее время изучены недостаточно. Наиболее значимыми факторами, способствующими развитию НАЖБП и ее прогрессированию, являются ожирение, особенно висцерального типа, инсулинорезистентность (ИР) и гипертриглицеридемия [1, 67, 87, 89, 131]. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что абдоминальное ожирение играет ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и представляет собой отчетливый предиктор развития СД2 и ССЗ, причем взаимосвязь между окружностью талии (ОТ), ССЗ и особенно СД2, прослеживается даже при нормальных значениях ИМТ.

Патогенез НАЖБП сложен и включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление и изменение секреции адипоцитокинов, в особенности снижение протективного действия адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [44, 118, 120, 121]. Также в последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта в развитии НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований [66, 79].

Клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, как правило, не коррелируют с морфологическими изменениями структуры печени. В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при повышении уровней печеночных трансаминаз и ультразвуковом исследовании печени [3, 10, 91, 92]. Ультразвуковое исследование печени, обычно используемое в клинической практике для верификации НАЖБП, обладает определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза, однако “золотым стандартом” диагностики НАЖБП, ее формы и активности НАСГ является пункционная биопсия печени [12, 36, 96]. В литературе практически отсутствуют исследования по сопоставлению клинико-лабораторных и морфологических данных при НАЖБП.

В связи с увеличением роста распространенности НАЖБП и ассоциированных с ней ССЗ и СД2, среди больных ожирением, вопросы лечения НАЖБП приобрели особую актуальность. В настоящее время не разработано общепринятых подходов к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений [5, 15, 30, 92]. Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание и увеличение физической активности [65, 76].

Учитывая, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и кардиометаболических нарушений при висцеральном ожирении является инсулинорезистентность, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину – инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженные

антиатерогенное, антитромбогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действия. Данные некоторых зарубежных и отечественных экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [39, 56, 88]. Учитывая такой широкий спектр фармакологических эффектов метформина, большой интерес представляет изучение его эффективности у пациентов с ожирением и НАЖБП.

Растущая распространенность ожирения, метаболического синдрома, НАЖБП и связанных с ними факторов риска развития СД2 и ССЗ, трудности диагностики и отсутствие на сегодняшний день достоверных, высокоинформативных маркеров заболевания, общепринятых алгоритмов обследования и лечения свидетельствуют об актуальности данной проблемы. Изучение НАЖБП поможет персонифицировать подходы к диагностике и лечению больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП и разработать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Цель работы

Сопоставить клинико-лабораторные и морфологические показатели у больных абдоминальным ожирением с НАЖБП и обосновать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и ассоциированных с ней кардиометаболических факторов риска развития ССЗ и СД2.

Задачи исследования

1. Сопоставить результаты УЗИ и пункционной биопсии печени и определить их значимость для диагностики различных форм НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением.

2. Оценить взаимосвязи между клинико-морфологическими формами и активностью НАЖБП и кардиометаболическими маркерами риска развития ССЗ и СД2 у пациентов с абдоминальным ожирением.
3. Оценить значимость определения уровня аминотрансфераз печени для диагностики НАЖБП и ее клинико-морфологической формы у пациентов с абдоминальным ожирением.
4. Оценить распространенность и выраженность провоспалительных, прокоагулянтных нарушений, маркеров дисфункции эндотелия и адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением при различных клинико-морфологических формах НАЖБП.
5. Провести сравнительный анализ эффективности немедикаментозного и комбинированного лечения больных ожирением и НАЖБП и обосновать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Научная новизна

Впервые сопоставлены данные клинико-лабораторных и морфологических характеристик у пациентов с абдоминальным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.

Впервые показана значимость различных методов для диагностики НАЖБП и ее форм у пациентов с абдоминальным ожирением.

Впервые выявлена взаимосвязь между формами и степенью выраженности НАЖБП и показателями инсулинорезистентности, уровнем адипонектина, маркерами хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции. Показано, что неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с абдоминальным ожирением тесно

связана с метаболическими маркерами риска ССЗ и СД2, которые нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования воспаления в печени.

Проведен сравнительный анализ эффективности немедикаментозного и комбинированного лечения больных ожирением и НАЖБП и обоснован комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и коррекцию ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений.

Впервые продемонстрированы эффекты воздействия метформина на уровень маркеров дисфункции эндотелия, хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и адипонектина у больных абдоминальным ожирением на разных клинико-морфологических стадиях НАЖБП. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии (диетотерапии, физических нагрузок, терапии метформином) для уменьшения выраженности метаболических нарушений и их коррекции у больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Практическая значимость

На основании полученных данных обоснована необходимость комплексного обследования больных ожирением с целью ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, ее формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска ССЗ и СД2.

Результаты, полученные при изучении взаимосвязи НАЖБП и выявленных метаболических нарушений у больных с абдоминальным ожирением, предоставили возможность разработки усовершенствованных подходов к оценке общего кардиометаболического риска у данной категории больных. Проведенное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных позволило персонифицировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП у больных с абдоминальным ожирением и обосновать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на

лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и коррекцию метаболических факторов риска развития ССЗ и СД2.

Показана эффективность применения комбинированной терапии метформином в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни для лечения НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением и коррекции, ассоциированных с ними кардиометаболических нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением характеризуется развитием целого комплекса метаболических нарушений, ассоциированных с показателями инсулинорезистентности, дислипидемии, а также хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза и изменением секреции адипоцитокинов, что в совокупности может увеличивать риск развития ССЗ и СД 2 типа у данной категории больных.
2. Пациенты с абдоминальным ожирением и НАЖБП нуждаются в комплексном обследовании с целью ранней диагностики НАЖБП, ее формы и ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений.
3. Комбинированная терапия с применением метформина способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме, и кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения, влияет на ключевые патофизиологические основы НАЖБП – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а также способствует улучшению параметров липидного обмена, уровней печеночных трансаминаз и коррекции ассоциированных с НАЖБП провоспалительных и протромбогенных нарушений.

Апробация

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ.

Основные результаты работы доложены на конференции “Неалкогольная жировая болезнь печени” (Москва, май 2010 г.), Московской Ассоциации Эндокринологов (Москва, ФГБУ ЭНЦ, февраль 2012 г., апрель 2013 г.), ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гепатологии» (Москва, март 2012 г.), VI Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, май 2012 г.), 19 Европейском Конгрессе по Ожирению (ЕСО2012) (Лион, Франция, май 2012 г.), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, май 2013), Седьмом Российском Симпозиуме Конференции бариатрических хирургов (Екатеринбург, июль 2013 г.), II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, май 2014 г.), 21 Европейском Конгрессе по Ожирению (ЕСО2014) (София, Болгария, май 2014 г.), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, февраль 2015 г.), 22 Европейском Конгрессе по Ожирению (ЕСО2015) (Чехия, Прага, май 2015 г.).

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России 31 марта 2014 года.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах, иллюстрирована 38 рисунками и 24 таблицами, состоит из введения, четырех основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы, включающего 12 отечественных и 134 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

1.1. Определение и эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени является распространенным хроническим заболеванием, объединяющим клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и возможный исход в цирроз печени. НАЖБП является комплексом, объединяющим различные морфологические изменения ткани печени вследствие метаболических изменений, и характеризуется накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголя [6, 10, 81].

Распространенность НАЖБП в последнее время значительно увеличилась. В общей популяции у жителей экономически развитых стран мира частота встречаемости неалкогольного стеатоза печени составляет в среднем 20-35%, неалкогольного стеатогепатита - 3% [11, 38, 81, 134, 140]. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения (свыше 60 млн. человек), в Японии – 29% жителей [24, 27, 81].

Более тяжелой и клинически значимой формой НАЖБП является неалкогольный стеатогепатит, который менее распространен и выявляется у 2-3% общей популяции и у 37% пациентов с морбидным ожирением [4, 6, 81, 133]. Установлено, что частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7-9% [51]. Прогрессирование заболевания до НАСГ и цирроза происходит очень медленно, и лишь у незначительной части пациентов болезнь переходит в последние стадии и представляет угрозу для жизни.

Учитывая возможность прогрессирования НАСГ до стадии декомпенсированного цирроза печени, многие исследователи рассматривают

стеатогепатит в качестве вероятной причины нарушения функции печени неясной этиологии [81].

В 2007 году в Российской Федерации было проведено клинико-эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903 целью которого являлось изучить распространенность НАЖБП и ее клинических форм среди пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, а также оценить значимость факторов риска развития НАЖБП как в целом, так и в разных возрастных группах. По данным скрининговой программы были проспективно обследованы 30 754 пациента (56% женщин и 44% мужчин). По данным УЗИ печени и лабораторно-инструментального обследования, НАЖБП выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8 % - НАСГ и 2,9% - цирроз печени, что соответствует общей распространенности НАЖБП у пациентов с ожирением [11].

НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (в 60-75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40-50 лет с различными метаболическими нарушениями. У детей, по данным исследований, распространенность НАЖБП в общей популяции составляет 3% и возрастает до 53% при ожирении [105, 123, 138].

Как показали некоторые исследования, ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [38, 45, 54]. У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75-93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5-26%, фиброз - 20-37%, цирроз печени - у 9-10% больных [21, 54, 81]. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95-100%. Среди больных сахарным диабетом 2 типа НАЖБП выявляется у 50-75% пациентов [24, 81]. В исследованиях показано, что распространенность НАЖБП возрастает по мере увеличения степени ожирения [38, 45, 54]. В одном исследовании при изучении гистологических пунктатов печени, полученных

от доноров, жертв автомобильных аварий, а также при вскрытии и взятии биопсии печени показано, что распространенность стеатоза и стеатогепатита у лиц, не страдающих ожирением, составляет примерно 15% и 3%, соответственно, 65% и 20% – у пациентов с ожирением 1 и 2 степени, 85% и 40% – у пациентов с морбидным ожирением [54]. Также на связь между ИМТ и НАЖБП может влиять расовая/этническая принадлежность и генетическая вариация в специфических генах [42, 102, 103, 107]. По данным Буеверова А.О. и соавт. ожирение в 95% случаев ассоциируется с развитием стеатоза, и в 20-47% – с развитием НАСГ [3].

1.2. Классификация и этиология

Среди множества факторов и механизмов (ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, прием некоторых лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, быстрая потеря массы тела, липодистрофии, болезнь Вильсона-Коновалова и др.), которые могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП, большинство исследователей, в первую очередь, выделяют значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и ожирения, особенно висцерального [10, 81, 87, 117].

Выделяют «первичный» НАСГ, ассоциированный с ожирением, и «вторичный» НАСГ, связанный с другими факторами [10].

Результаты многих клинических исследований подтверждают ассоциацию НАЖБП с ожирением и метаболическим синдромом [16, 75, 79, 94, 117]. По их данным, более чем у 90% пациентов с НАЖБП и ожирением выявляется хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005). По мере увеличения числа компонентов МС, вероятность наличия НАЖБП возрастает. G. Marchesini и соавт., изучая распространенность МС, показали, что среди 304 пациентов с НАЖБП 60% женщин и 30% мужчин имели метаболический синдром (по критериям АТР III) [87]. Кроме того, вероятность наличия

НАЖБП возрастает по мере увеличения числа и выраженности метаболических факторов риска [45, 94]. Установлено, что распространенность НАЖБП возрастает с 27% у лиц без нарушений углеводного обмена до 43% у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и до 62% среди пациентов с СД2. Кроме того, выявлена независимая корреляция между уровнями триглицеридов, общего холестерина, гликемии натощак и НАЖБП [41].

Инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью печени, жировой и мышечной тканей [30, 75, 87, 101, 131]. НАЖБП встречается у 34-75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70-100% случаев [87, 89, 131]. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1 типа (СД1), что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП [30].

Ряд исследователей рассматривают СД2 как фактор риска развития НАСГ [19, 24, 87]. С другой стороны, и НАЖБП может являться предиктором развития СД2 [60, 89, 94].

Как уже было сказано, ожирение, несомненно, является наиболее важным фактором, ассоциированным с НАЖБП. Однако существуют также и другие причины НАЖБП. К «вторичному» стеатозу печени могут приводить различные факторы, действие которых предрасполагает к жировой дистрофии гепатоцитов, такие как прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклины, метотрексат, амиодарон, вальпроевая кислота и др.); синдром мальабсорбции вследствие гастропластики, наложения илеоюнального анастомоза, расширенной

резекции тонкой кишки и т.д.; быстрое похудание; полное парентеральное питание; липодистрофии, болезни Вебера-Крисченса и Вильсона-Коновалова [6, 42, 84].

Таким образом, НАЖБП является довольно распространенной патологией, особенно среди больных ожирением, патогенетически связанной с инсулинорезистентностью и сочетающейся с различными метаболическими нарушениями.

1.3. Патогенез

Патогенез НАЖБП сложен и включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, а также влияние микрофлоры пищеварительного тракта [44, 118, 120, 121].

Обобщающей моделью патогенеза НАЖБП ранее была признана «теория двух ударов», согласно которой «первым ударом» является увеличение поступления свободных жирных кислот в печень (СЖК). Накопление жира в гепатоцитах является следствием повышенного поступления СЖК из жировой ткани, снижения скорости их окисления в митохондриях и избыточного синтеза СЖК из ацетилкоэнзима А. Увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления, приводит к эстерификации СЖК с избыточным образованием триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), способствующих усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления («второй толчок») [3, 17, 46, 96, 103]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль ω -микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 и уменьшается β -окисление СЖК в митохондриях,

что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью, в первую очередь фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной молекулы АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [1, 46, 48, 111].

1.3.1. Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность рассматривается самостоятельным фактором, способствующим как развитию, так и прогрессированию НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью [30, 75, 87, 96, 131]. НАЖБП встречается у 34-75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70-100% случаев [16, 96]. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с СД1, что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП.

Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и, таким образом, увеличению поступления свободных жирных кислот в печень. Избыточный приток СЖК способствует развитию и прогрессированию инсулинорезистентности в печени через активацию изоформы протеинкиназы С-дельта, приводящей к снижению фосфоинозитид-3 киназной активности, связанной с субстратом инсулинового рецептора 1 типа [32].

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, повышению скорости липолиза в жировой ткани,

поступлению увеличенного количества СЖК в печень, снижению скорости их β -окисления и усилению эстерификации, и, таким образом, избыточному образованию триглицеридов в печени и развитию стеатоза [17, 46]. В условиях гиперинсулинемии происходит инактивация транскрипционного фактора Foxa2, регулирующего окисление СЖК в печени. Поскольку фактор Foxa2 остается чувствительным к действию инсулина в печени в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемия может приводить к его полному подавлению и нарушению метаболизма СЖК, и, таким образом, способствовать развитию стеатоза печени [96].

Системная гиперинсулинемия стимулирует липогенез *de novo* в печени через фактор транскрипции SREBP-1c [92, 109, 113]. Стерин-регулирующие белки (SREBPs) являются важными факторами транскрипции, регулирующими гомеостаз липидов в гепатоцитах. Они активируют экспрессию более 30 генов, вовлеченных в синтез холестерина, жирных кислот, триацилглицерина и фосфолипидов [64, 113, 114]. В печени SREBPs регулируют синтез липидов для экспорта как в плазму, так и в желчь. Геном млекопитающих кодирует три изоформы SREBPs: SREBP-1a, SREBP-1c и SREBP-2. Экспрессия SREBP-1c в печени регулируется печеночным X рецептором- α (LXR α), индуцирующим синтез жирных кислот и транскрипцию SREBP-1c через ретиноидный X рецептор- α (RXR α). При ожирении, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, развивается гиперэкспрессия SREBP-1c, приводящая к усилению липогенеза *de novo* и фиброгенеза в печени, что может способствовать развитию НАЖБП.

1.3.2. Адипокины и медиаторы воспаления

В развитии НАЖБП, кроме инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов [4, 118, 120, 121]. При ожирении, секретлируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухолей-

альфа, адипонектин, интерлейкины-6,8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза [43, 44, 68].

Лептин

Имеется ряд исследований, в которых изучалась ассоциация НАЖБП и лептина. Лептин – многофункциональный гормон, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, является продуктом экспрессии гена ожирения (*ob* гена); участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопоеза, фиброгенеза, воспаление, иммунные реакции [72, 120, 121]. Лептин влияет на метаболизм липидов и обладает антистеатогенным действием, противодействующим эктопическому отложению липидов в периферических тканях. Воздействуя на активность цАМФ-зависимой протеинкиназы А, он способствует увеличению окисления жирных кислот в мышцах, тем самым препятствуя отложению липидов в тканях, и улучшает чувствительность к инсулину.

При ожирении уровень лептина повышен, но в то же время, наблюдается лептинорезистентность, вследствие чего не происходит усиления компенсаторного окисления жирных кислот, в ответ на их избыточное поступление в ткани, увеличивается образование триглицеридов и активируется перекисное окисление липидов. Накопление неокисленных метаболитов СЖК может приводить к развитию липотоксичности и, как следствие, метаболическим нарушениям. При нарушении действия лептина происходит также увеличение синтеза жирных кислот, независимо от их концентрации, *de novo* в печени вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в нем [4, 26, 31, 72].

В исследованиях продемонстрировано влияние лептина на процессы фиброгенеза в печени. Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), усиливает фагоцитарную

активность и выработку цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [31, 63].

В исследованиях на культурах клеток показана роль лептина в процессах ангиогенеза в печени. Активация лептиновых рецепторов в звездчатых клетках печени приводит к усиленной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося мощным стимулятором образования новых сосудов в печени, что способствует прогрессированию НАЖБП [34].

Таким образом, при ожирении реализация эффектов лептина может быть одним из факторов развития стеатоза печени и его прогрессирования.

Адипонектин

Адипонектин - белок, синтезируемый жировой тканью, выполняющий, в отличие от других адипоцитокинов, ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. При ожирении и СД2 наблюдается снижение уровня адипонектина в крови, что может быть объяснено ассоциированным с ожирением воспалением. Провоспалительные маркеры, такие как ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6), снижают экспрессию и секрецию адипонектина в жировой ткани [70, 71].

Адипонектин обладает различными эффектами: увеличивает окисление СЖК в печени путем активации цАМФ-зависимой протеинкиназы и взаимодействия с рецепторами PPAR- α ; повышает захват глюкозы в скелетных мышцах; сокращает продукцию глюкозы печенью; стимулирует секрецию инсулина; воздействует на чувствительность к инсулину как за счет прямой стимуляции фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора 1 типа, так и опосредованно - через увеличение окисления СЖК в печени [37, 43, 70, 71]. По данным исследований, уровень адипонектина положительно

коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину и отрицательно – с инсулинорезистентностью [28, 43, 70, 71].

Протективное действие адипонектина в отношении развития атеросклероза реализуется через подавление сосудистого воспаления, торможение адгезии моноцитов к эндотелию, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), E-селектина, а также продукции ФНО- α макрофагами. Эти эффекты в комплексе и обуславливают антиатерогенное действие адипонектина [43, 71].

В последние годы низкий уровень адипонектина многими исследователями рассматривается как один из предикторов развития СД2 и ССЗ. Ряд исследований показал ассоциацию уровня адипонектина с компонентами метаболического синдрома [43, 70, 71].

Имеются исследования, свидетельствующие о гепатопротективной роли адипонектина при НАЖБП в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования [8, 20, 120, 121]. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина в сыворотке крови значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [4, 20]. Более того, по данным некоторых исследований концентрация адипонектина у больных с НАСГ значимо ниже, чем у пациентов со стеатозом. Экспрессия адипонектина в печени у пациентов с ожирением и НАСГ снижена, по сравнению с пациентами со стеатозом печени [8].

Гепатопротекторные эффекты адипонектина реализуются путем увеличения чувствительности тканей к инсулину, его антифиброгенного и противовоспалительного действий. Кроме того, адипонектин оказывает ингибирующее действие на апоптоз гепатоцитов [8, 20, 120, 121].

По данным исследований, уровень адипонектина может выступать в качестве прогностического фактора НАЖБП [8, 20, 120, 121]. Некоторые

авторы предлагают использовать определение уровня адипонектина в сыворотке крови в качестве неинвазивного биомаркера НАСГ [8, 20, 120].

По данным некоторых авторов, у пациентов с циррозом печени отмечается повышение адипонектина, причем его концентрация увеличивается при прогрессировании болезни. В этом случае, в отличие от пациентов с НАЖБП без цирроза, можно предположить влияние других механизмов на уровень адипонектина – уменьшение печеночного клиренса адипонектина вследствие снижения метаболизма и кровоснабжения в печени или компенсаторное повышение адипонектина вследствие усиленной продукции цитокинов при циррозе [8, 20, 120].

Как показали исследования, в развитии НАЖБП также важную роль играют провоспалительные цитокины – интерлейкины-6,8 и ФНО- α [120, 121].

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)

ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретирующимся в основном макрофагами, преимущественно жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают ФНО- α как медиатор инсулинорезистентности при ожирении [43].

У пациентов с НАСГ обнаружена гиперэкспрессия мРНК ФНО- α не только в жировой ткани, но и печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- α [4, 26, 31].

ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1 типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности глюкозного транспортера GLUT-4 и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B также стимулирует продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции

в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [25, 120, 121]. Также, ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза антиапоптотического белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [125].

Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, что ведет к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП.

Интерлейкины

Интерлейкины 6 и 8 – провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, являются “гепатоцитактивирующими факторами” и могут индуцировать синтез провоспалительных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок. ИЛ-6 подавляет чувствительность инсулинового рецептора 1 типа в печени, снижает экспрессию липопротеиновой липазы в жировых клетках, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами, увеличивает продукцию триглицеридов [26, 43]. Уровни ИЛ-6,8 в плазме отрицательно коррелируют с чувствительностью к инсулину [43]. У пациентов с НАСГ, содержание интерлейкинов в плазме крови повышено [4, 26, 31, 120, 121].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1)

ИАП-1 является сериновым ингибитором протеаз и основным регулятором фибринолитической системы. ИАП-1 ингибирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена, моделирующих эндогенный фибринолиз. В норме синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в тромбоцитах и мезотелиальных клетках. При ожирении жировая ткань сальника становится главным источником повышенного содержания ИАП-1 в организме. Кроме того, как показывают

экспериментальные исследования, в условиях ожирения и повышенного содержания цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1) экспрессия гена ИАП-1 повышается в культуре гладкомышечных, жировых и печеночных клеток [43, 116].

Повышение содержания ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, СД2 и НАЖБП [43, 116]. Выявлена положительная корреляция между уровнем ИАП-1, метаболическими и антропометрическими параметрами у больных ожирением: уровнями глюкозы, инсулина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ИМТ [43, 116, 127]. По данным исследований, высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ [116, 127].

При неалкогольной жировой болезни печени ИАП-1 участвует в развитии сочетанных с ней нарушений – сердечно-сосудистых и атеросклеротических [4, 25, 120, 121].

С-реактивный белок (СРБ)

СРБ – белок острой фазы воспаления, синтезируемый, главным образом, в печени, а также в жировой ткани, является маркером хронического сосудистого воспаления. Главным стимулятором печеночной продукции СРБ является ИЛ-6, его экспрессия стимулируется также ФНО- α [26, 43, 68].

При ожирении, особенно висцеральном, уровень СРБ в организме повышен. СРБ является не только маркером воспаления, но и напрямую участвует в процессах воспаления и атерогенеза: стимулирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия, вызывая связывание и модификацию ХС ЛПОНП, а также увеличивает экспрессию и активность ИАП-1 в клетках эндотелия [43, 68]. По данным исследований, уровень СРБ в плазме коррелирует с массой жировой ткани в организме, висцеральным ожирением, а также с инсулинорезистентностью и МС [43, 68]. В настоящее время повышение уровня СРБ в плазме крови считается одним из наиболее важных независимых предикторов развития ИБС [68].

1.3.3. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция

В настоящее время показана роль оксидативного стресса и нарушения функции митохондрий в развитии НАСГ [35, 89, 111, 125]. В здоровой печени β -окисление происходит в митохондриях. При НАЖБП, в результате повышенной нагрузки СЖК, β -окисление может подавляться и приводить к появлению реактивных форм кислорода, которые индуцируют оксидативный стресс и вызывают повреждения митохондрий [23, 35]. Структурные аномалии митохондрий и снижение активности дыхательной цепи митохондрий были выявлены в ходе исследований при стеатогепатите [41, 111]. Повышенная экспрессия и активность цитохрома P450 (CYP) – фермента микросом печени окисляющего СЖК, наблюдается при НАСГ и представляет собой мощный источник реактивных форм кислорода [41, 111].

По данным исследований, транскрипционная повышенная экспрессия активности гена CYP2E1 ассоциируется с оксидативным стрессом, ИР и накоплением жиров в печени [35, 111]. Многочисленные исследования подтверждают важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП, способствующего развитию патологии эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний [23, 35, 111]. Избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P450, приводящие к хронической активации эндотелия, играют ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, разрушении липидов клеточных мембран, повреждении ДНК и других внутриклеточных белков гепатоцитов, и в последующем развитии фиброза и цирроза печени. Это подтверждают результаты исследований: в биоптатах печени пациентов с ожирением и НАЖБП отмечаются более высокие уровни пероксидации липидов, чем в норме [23, 41].

Оксидативный стресс, хроническое сосудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция, играют важную роль в развитии атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении [94].

Патология эндотелия сопровождается воспалительными изменениями сосудистой стенки, повышением СРБ, высвобождением вазоконстрикторов (эндотелина-1, тромбоксана А2, простагландинов и др.), адгезией моноцитов на эндотелиальных клетках за счет экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E - селектина), поглощением окисленных ЛПОНП макрофагами и пролиферацией гладкомышечных клеток, что приводит к развитию атеросклеротических процессов и артериальной гипертензии [23, 25, 35, 111, 115]. Наибольшую значимость в развитии патологии эндотелия и развитии сосудистого воспаления играют молекулы адгезии семейств селектинов (межклеточные молекулы ICAM-1, 2, 3, поверхностная молекула адгезии VCAM-1, E – селектин) и вазоконстриктор эндотелин-1.

Эндотелин – сосудосуживающий пептид, играющий ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящих к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра - вазоконстрикции [43, 115]. Наиболее активным изомером является эндотелин-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глиальной ткани, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах [43].

E-Селектин (или ELAM-1, LECAM-2, CD62E) - гликопротеин, находящийся на клеточной поверхности, относится к классу молекул клеточной адгезии, обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления. E-селектин синтезируется и экспрессируется в эндотелии через 2-8 часов после его стимуляции интерлейкином-1 или другими воспалительными цитокинами. При стимуляции эндотелия цитокинами (в первую очередь ИЛ-1 и ФНО- α) или некоторыми продуктами бактериального распада, активирующими фактор

транскрипции NF- κ B, E-селектин также вырабатывается в больших количествах и экспрессируется на клеточной поверхности [43, 115].

VCAM-1 (CD106) - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, играющая роль в иммунной системе человека. VCAM-1 участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Функцией VCAM-1 является обеспечение адгезии лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [43, 115].

ICAM-1 (CD54) - молекула межклеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. При стимуляции цитокинами концентрация ICAM-1 резко увеличивается. Основной функцией ICAM-1 и ICAM-2 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [43, 115].

По данным исследований повышение сывороточных фракций ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина коррелирует с выраженностью повреждения сосудистого эндотелия и активностью сосудистого воспалительного процесса [43, 115].

1.3.4. Другие факторы патогенеза НАЖБП.

Теория влияния микрофлоры пищеварительного тракта

В последние годы активно обсуждается теория влияния микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта на формирование НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований [66, 79]. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию избыточного бактериального роста и эндотоксемии. Высокие концентрации эндотоксинов способствуют нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной

продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма неалкогольного стеатогепатита [66, 79].

В настоящее время особое внимание уделяется системе специфических толл-подобных рецепторов кишечной стенки (TLRs), отвечающих за распознавание в просвете кишечника компонентов клеточной стенки бактерий, в том числе патогенных, формирование колонизационной резистентности, бактериальной транслокации и активации каскада провоспалительных цитокинов и интерлейкинов. Рецепторы TLRs в большом количестве представлены на поверхности кишечного эпителия, а также обнаружены в моноцитах, макрофагах, периферических органах и тканях, что также свидетельствует о важной роли толл-подобных рецепторов в регуляции как местного, так и системного иммунного ответа, посредством активации лимфоидной ткани кишечника [66, 79].

TLRs рецепторы активируются различными бактериальными или вирусными клеточными компонентами. Основными стимуляторами для этих рецепторов являются липополисахариды (компоненты грамотрицательной бактериальной стенки), белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при избыточном бактериальном росте и эндотоксемии. Связывание рецепторов с бактериальным антигеном приводит к активации факторов ядерной транскрипции (NF- κ B), изменению экспрессии провоспалительных цитокинов, индукции воспалительного ответа, активации и избыточной продукции провоспалительных цитокинов и интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1, 6, 8), приводящих в комплексе к развитию воспаления в печени и развитию НАСГ [66, 79].

Генетическая предрасположенность

Хотя стеатоз часто встречается у пациентов с ожирением и ИР, только у незначительного количества пациентов болезнь прогрессирует до НАСГ и цирроза, что свидетельствует о важной взаимосвязи между генетической

предрасположенностью и факторами окружающей среды [49, 102, 136, 143, 144]. В экспериментальных исследованиях показано, что полиморфизм генов, связанных с метаболизмом жиров, ИР, цитокинами/адипокинами и фиброгенезом, может повышать предрасположенность к развитию НАСГ.

Полиморфизм гена *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез трансмембранного белка адипонутрина, участвующего в транспорте жирных кислот, может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД. Его предположительное действие – снижение активности триацилглицеролгидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR- γ [49]. Полиморфизм генов *ENPP1/PC-1 Lys121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg* ассоциируется с повышением риска развития фиброза при НАЖБП [49]. Полиморфизм гена *MiRNA-10b*, регулирующего накопление липидов и уровень триглицеридов, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR- α , приводя к развитию стеатоза печени [143, 144]. Полиморфизм 493 G/T гена *MTP*, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП [49].

Изменение регуляции рецепторов экспрессии генов

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs) - ключевые регуляторы адипогенеза, которые могут быть вовлечены в патогенез НАЖБП. Закрепление лиганда к PPARs и гетеродимеризация с RXRs запускает транскрипционное регулирование целевых генов, вовлеченных в гомеостаз липидов и окисление жирных кислот. Три PPAR-рецептора (α , δ , γ) встречаются у млекопитающих [74]. Самая распространенная форма – PPAR- α , найдена в печени наряду с меньшими количествами δ и γ изоформ. PPAR- α играют центральную роль в регуляторовании генов, вовлеченных в метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаза глюкозы, что также может являться одним из механизмов, способствующим

развитию стеатоза [100, 109, 113, 142]. В исследованиях показано, что белки, вовлеченные в этерификацию и экспорт жирных кислот, в значительной степени регулируются PPAR, например, возбуждение PPAR активирует пероксисомальную систему окисления жирных кислот, поэтому не удивительно, что у PPAR-нокаутированных мышей развивается жировой гепатоз и стеатогепатит [57, 82].

Факторы роста и фиброгенеза

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени могут участвовать различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др. [63].

Таким образом, патогенез НАЖБП при ожирении сложный, в нем участвуют инсулинорезистентность, адипоцитокينات, медиаторы воспаления, кишечная микрофлора и многие другие факторы. Индивидуальный вклад каждого из них в развитие НАЖБП и ее прогрессирование требует дальнейшего изучения.

1. 4. Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением, и наиболее часто выявляется случайно. Пациенты с жировой дистрофией не предъявляют жалоб или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, “печеночные” знаки, умеренная желтуха, повышенная кровоточивость [3, 6, 10].

Клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, в основном, не

коррелируют с ее клиническими формами. В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при выявлении повышенных уровней печеночных трансаминаз, ультразвуковым исследованием печени или уже при появлении признаков портальной гипертензии. При физикальном обследовании у 50–75% с НАЖБП больных обнаруживают гепатомегалию [10].

Тщательно собранный анамнез позволяет заподозрить алкогольное или лекарственное поражение печени. Известен и более стандартизованный подход к оценке алкогольного анамнеза – использование серии анкет или учет физикальных признаков, свойственных хроническому алкоголизму. Согласно рекомендациям, безопасным количеством алкоголя в сутки считается: менее 30 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20 г для женщин (ВОЗ) или менее 21 порции (1 порция = 10 г этанола) в неделю у мужчин и 14 порций у женщин (рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, AASLD, 2012 г.) [10, 36, 55, 59].

В ряде случаев требуется проведение лабораторных исследований для исключения вирусных и аутоиммунных гепатитов, гемохроматоза и редких форм поражений печени.

Лабораторная диагностика

У пациентов с НАЖБП, показатели, характеризующие функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза) не определяют стадию и активность процесса [1, 95]. Повышенный уровень АЛТ и АСТ выявляется лишь у 20-21% пациентов со стеатозом печени и у 70% с НАСГ. У 30% больных ожирением и НАЖБП отмечается повышение щелочной фосфатазы и ГГТП [95].

Тем не менее, нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных изменений и фиброза печени. Вероятность наличия НАСГ выше при уровне трансаминаз, превышающем норму более чем в 2-2,5 раза. По данным исследований, при НАСГ уровень АЛТ чаще выше уровня АСТ, а преобладание уровня АСТ в

сочетании с выраженным ожирением, может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени [1, 95].

При развитии цирроза у больных НАЖБП могут выявляться: гипоальбуминемия, тромбоцитопения и увеличение времени свертывания крови.

В ряде случаев, у пациентов с НАЖБП обнаруживаются нарушения метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наличием наследственного гемохроматоза.

По данным некоторых исследований, маркером НАЖБП может являться содержание в сыворотке крови фрагментов белка-филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при его расщеплении активированными каспазами из гепатоцитов при апоптозе. Повышение уровней фрагментов цитокератина-18 является специфичным для НАСГ и позволяет дифференцировать его от стеатоза. По данным исследований, сывороточные уровни цитокератина-18 у больных с НАСГ, выше, чем у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, что свидетельствует о том, что при НАСГ гибель гепатоцитов, вызванная апоптозом, выше, чем при вирусном гепатите С [53]. Специфичность и чувствительность данного метода составляет 99,9% и 85,7%, соответственно [53].

В последние годы для диагностики НАЖБП используются фибротесты, позволяющие оценить степень выраженности повреждения печени [10, 91]. Чувствительность и специфичность данных тестов составляет 70-90%. Их информативность возрастает с увеличением степени стеатоза, НАСГ и фиброза. Однако, в связи с отсутствием в настоящее время достоверных данных по сопоставлению фибротестов с клинико-морфологическими изменениями в печени у пациентов с НАЖБП при пункционной биопсии, фибротесты не являются основным методом диагностики НАЖБП.

При НАЖБП также можно выявить различные составляющие метаболического синдрома: повышение уровня триглицеридов, снижение ХС ЛПВП в крови, различные нарушения углеводного обмена.

Инструментальные методы диагностики

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят: ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени.

Ультразвуковое исследование печени у больных с НАЖБП, как правило, выявляет гиперэхогенность или диффузное увеличение “яркости” печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. Чувствительность и специфичность ультразвукового метода исследования зависят от степени стеатоза и наличия ожирения у пациента. При поражении более 30% паренхимы печени чувствительность и специфичность имеют максимальные значения – 89,7 и 100% соответственно. У пациентов с ожирением УЗИ печени менее информативно – чувствительность и специфичность, по данным различных авторов, составляют 60-94% и 88-95% соответственно и снижаются по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49% и 75% [10, 81, 92, 112].

По данным компьютерной томографии печени, основными признаками НАЖБП являются: снижение рентгеноплотности на 3-5 HU (в норме рентгеноплотность печени меньше чем рентгеноплотность селезенки), более высокая плотность внутripеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани [10, 112, 122, 137]. Компьютерная томография печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации в печени позволяет магнитно-резонансная томография с контрастированием. Очаги снижения интенсивности могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

К неинвазивному методу диагностики НАЖБП относят эластографию (фиброскан), с помощью которой определяют плотность (фиброз) печени с

помощью упругих волн. Данный метод не информативен при ИМТ более 30, то есть при ожирении, и не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит [10, 112].

Таким образом, инструментальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени. Однако ни один из этих методов не позволяет точно определить форму НАЖБП, выявить стеатогепатит и определить степень его активности.

Морфологическая диагностика

В настоящее время “золотым стандартом” диагностики НАЖБП считают чрезкожную пункционную биопсию печени с последующим изучением морфологической картины, позволяющей объективно диагностировать НАЖБП и НАСГ с оценкой степени его активности, стадии фиброза, прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность лечения [6, 10, 96]. По данным исследований, практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов, составляет всего 50% [12, 73, 96].

Проведение биопсии печени рекомендуется пациентам с постоянно повышенными уровнями печеночных трансаминаз в сочетании с ожирением, особенно абдоминальным, а также гиперлипидемией, различными нарушениями углеводного обмена и другими факторами риска метаболического синдрома [12, 36, 140]. Существуют опасения по поводу взятия биопсии у пациентов с подозрением на НАЖБП, вызванные инвазивной природой процедуры, возможным риском кровотечения и других осложнений, а также высокой стоимостью этой процедуры. В связи с этим не существует общепринятых руководств по этому заболеванию, и решение о взятии биопсии принимается в индивидуальном порядке.

Консенсус Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и

Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG), опубликованный в 2012 г., предлагает рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии пациентам с подозрением на НАЖБП, имеющим высокий риск стеатогепатита и фиброза [36]. К данной категории относятся пациенты с метаболическим синдромом, в т.ч. и больные СД2. Кроме этого, проведение пункционной биопсии необходимо в тех случаях, когда невозможно исключить другие возможные причины стеатоза обычными диагностическими методами. M. Van Ness и A. Diehl показали, что при биопсии печени, назначаемой по поводу хронического повышения активности АЛТ и АСТ, неалкогольный стеатоз или стеатогепатит выявлялся в 19% случаев (17 из 90 больных), в то время как при биопсии, назначаемой по другим причинам, только в 7-9% случаев [48].

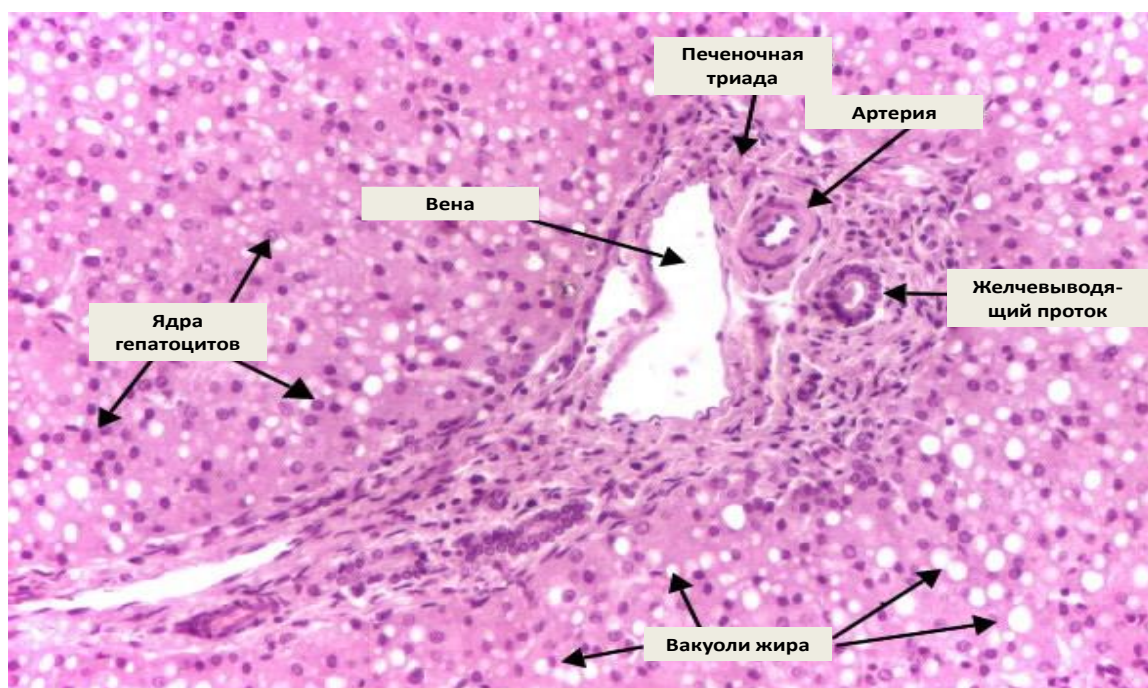
Чувствительность диагностики НАЖБП по данным пункционной биопсии составляет 85,3-90,0%, специфичность 98,5-100%, а общая точность исследования – 87,7-90,0% [12]. Данные характеристики зависят от вариабельности интерпретации гистологических изменений разными специалистами патоморфологами, неинформативности биопсии связанной с ошибками забора образцов и малого объема полученного материала.

Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06-0,32%) и, как правило, проводится в амбулаторных условиях [12]. Наиболее частыми осложнениями после процедуры биопсии печени у больных являются: болевой синдром (15-30%), кровотечение в брюшную полость (0,35-0,5%), подкапсульные гематомы печени (до 23%), повреждения рядом расположенных органов (0,01-0,1%). Смертность, по данным различных авторов, колеблется от 0,01 до 0,1% [12].

Морфологические проявления НАЖБП обязательно включают: стеатоз (крупно- и мелкокапельный) с максимумом в 3 зоне ацинуса; смешанное мягкое лобулярное воспаление; рассеянную инфильтрацию нейтрофилами и мононуклеарами; баллонную дистрофию гепатоцитов, более выраженную в гепатоцитах 3 зоны с признаками жировой инфильтрации. Также обычно

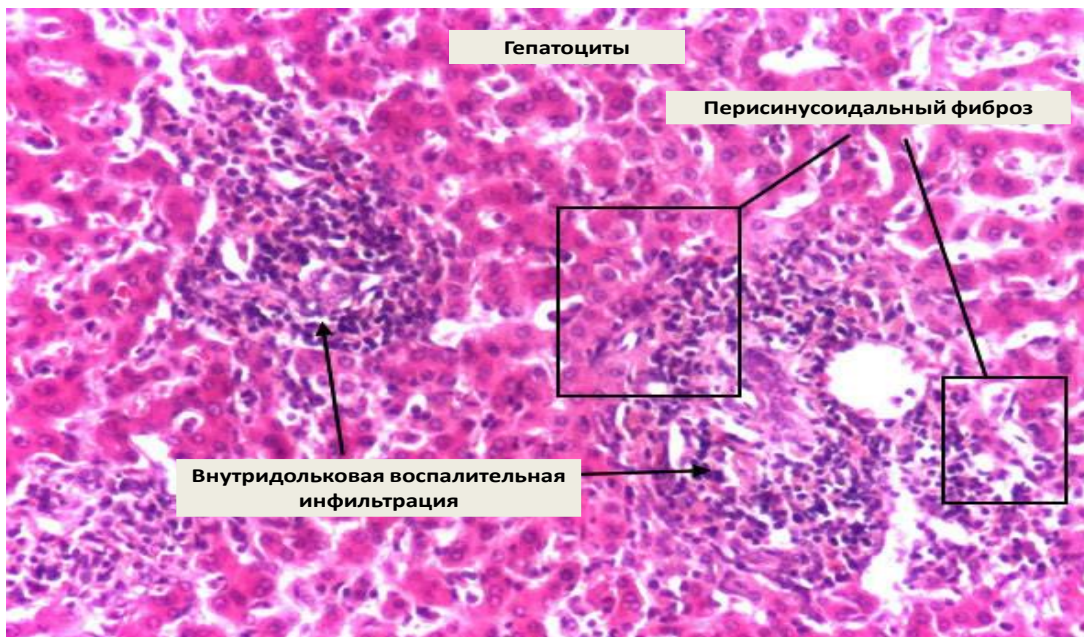
присутствуют: перисинусоидальный фиброз в 3 зоне ацинуса; гликогеноз ядер 1 зоны; липогранулемы в дольках; ацидофильные тельца или PAS-положительные глобулы в клетках Купфера; жировые кисты. Могут присутствовать, но не обязательны для постановки диагноза: отложения железа в гепатоцитах 1 зоны или рассеянные вдоль синусов; мегамитохондрии в гепатоцитах; тельца Мэллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3 зоне ацинуса [10, 73]. Морфологические изменения картины печени представлены на рисунках 1, 2, 3 [106].

Рисунок 1. Морфологическая картина стеатоза печени



Адаптировано из: *Color Atlas of Pathology: Liver, Biliary Tract and Pancreas Pathology* // Riede U., Werner M., Danciu M., 2004-2014, <http://www.pathologyatlas.ro/liver-biliary-tract-pancreas-pathology.php/>

Рисунок 2. Морфологическая картина НАСГ



Адаптировано из: *Color Atlas of Pathology: Liver, Biliary Tract and Pancreas Pathology* // Riede U., Werner M., Danciu M., 2004-2014, <http://www.pathologyatlas.ro/liver-biliary-tract-pancreas-pathology.php/>

Рисунок 3. Морфологическая картина первичного билиарного цирроза печени



Адаптировано из: *Color Atlas of Pathology: Liver, Biliary Tract and Pancreas Pathology* // Riede U., Werner M., Danciu M., 2004-2014, <http://www.pathologyatlas.ro/liver-biliary-tract-pancreas-pathology.php/>

Существует множество клинико-морфологических классификаций НАЖБП. Классификация, предложенная Brunt E. (1999, 2001), подразделяет НАЖБП в зависимости от степеней стеатоза, активности воспаления и стадии фиброза печени (табл. 1) [10, 54, 73]. Однако, по мнению большинства исследователей, она не отражает полный спектр морфологических признаков, выявляемых у больных НАЖБП.

Таблица 1. Клинико-морфологическая классификация НАЖБП (Brunt E., 1999, 2001)

Степени стеатогепатита	Морфологические изменения		
	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1 (мягкий или легкий НАСГ)	< 33%; крупнокапельный	минимальная, в 3-й зоне ацинуса	лобулярное - рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами портальное - отсутствует или минимальное
2 (умеренный НАСГ)	> 33%-66%; крупно- и мелкокапельный	умеренная, в 3- й зоне ацинуса	лобулярное - умеренная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами* портальное - отсутствует или мягкое, умеренное
	> 66%		лобулярное - выраженная рассеянная инфильтрация полиморфноядерными

3 (тяжелый НАСГ)	(3-я зона или панацинарно); крупно- и мелкокапельный	доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	лейкоцитами и мононуклеарами** портальное - мягкое, умеренное, не активнее лобулярного.
*может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перипортальным фиброзом; **максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.			
Стадии фиброза		Морфологические изменения	
1	Перисинусоидальный/перипортальный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный		
2	1-я стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз		
3	Мостовидный фиброз, очаговый или распространенный		
4	Цирроз печени		

Существует целый ряд способов интерпретации морфологических изменений печени при биопсии. Наиболее распространёнными методами оценки гистологических изменений печени при НАЖБП являются стандартизированные системы METAVIR, Knodell, Ishak. Их целью является получение суммарных, клинически значимых показателей, отражающих все морфологические признаки повреждения ткани печени (локализация, распространенность, выраженность) при НАЖБП, таких как индекс гистологической активности (ИГА) и индекс фиброза (ИФ).

Индекс гистологической активности, предложенный R.G.Knodell в 1981 г. и усовершенствованный V.J.Desmet с соавт. в 1994 г., широко используется для определения тяжести воспаления и поражения печени [10, 73]. Метод заключается в присвоении четырёх отдельных баллов, которые вместе

составляют единый индекс. Первый компонент индекса (перипортальный и/или мостовидный некроз) изменяется в пределах 0-10. Следующие два компонента (некроз долей печени и портальное воспаление) изменяются от 0 до 4. Комбинация этих трёх маркеров указывает на степень воспаления печени: 0 баллов – отсутствие воспаления, 1- 4 – минимальное воспаление, 5- 8 – небольшое воспаление, 9-12 – умеренное воспаление, 13-18 – значительное воспаление. Четвертый компонент указывает на степень рубцевания печени (индекс фиброза) и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют) до 4 (обширное рубцевание или цирроз) (табл. 2). Для оценки степени активности фиброза (ИФ) также используется шкала, предложенная в 1995 году K.Ishak (табл. 2) [10, 73].

Таблица 2. Стадии фиброза печени по шкале Knodell и Ishak

Баллы	Knodell	Ishak
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами
5	-	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный

С 2005 года для комплексной оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП используется шкала NAS (NAFLD activity score)

предложенная D. A. Kleiner, которая нашла наиболее широкое применение в клинической практике (табл. 3) [73].

Шкала NAS включает следующие показатели: выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Оценка проводится по баллам: сумма баллов 0-2 исключает диагноз НАСГ; 3-4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения рассматривается индивидуально; 5-8 баллов с высокой вероятностью указывают на наличие НАСГ. Шкала NAS используется и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет достоверно определить динамику морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

Таблица 3. Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)			
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	< 5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
	1	5-33%	
	2	> 33-66%	
	3	> 66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
	1	< 2 фокусов	
	2	2-4 фокуса	
	3	> 4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	
Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
	0	Отсутствует	

Фиброз	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	IA	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	“Деликатный” фиброз
	IB	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	“Плотный” фиброз
	IC	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего periцеллюлярного/перисинусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

1.5. Течение и прогноз НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. Однако стеатогепатит во многих случаях остается своевременно нераспознанным и в отсутствии адекватного лечения в 50% прогрессирует и может приводить к развитию цирроза печени и фатальным последствиям [14, 90, 96, 103]. Как свидетельствуют исследования, в общей популяции у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии цирроза [90, 96].

Наиболее значимыми факторами, способствующими развитию стеатоза печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени, являются абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и нарушения углеводного обмена [54, 81, 94].

Многие исследователи рассматривают стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований в 60-80% случаев криптогенный цирроз

формируется в исходе НАСГ [96].

При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3% случаев возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы [54].

Результаты исследований, охватывающие 10-летний период наблюдения пациентов с НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20-40% [51]. В целом, по данным этих исследований, заболевание прогрессирует медленно и прогноз зависит от стадии НАЖБП: наиболее благоприятный - при стеатозе, наихудший - при циррозе. В течение 4-10 лет наблюдения, 9-26% пациентов умерли вследствие терминальной стадии цирроза.

Представляет интерес опубликованное в 2009 году исследование, в котором оценивалось течение НАЖБП у 66 детей в течение 20 лет [52]. У 4 детей с исходно нормальным уровнем гликемии натощак в течение 4-х лет от установления диагноза НАЖБП развился СД2. По данным 13 биопсий печени, проведенным 5 детям в течение 2-6 лет, у 4 из них отмечалось развитие фиброза печени. За время наблюдения двое детей умерли, двум произведена трансплантация печени вследствие декомпенсированного цирроза, причем отмечено развитие НАЖБП в аллотрансплантате. По результатам исследования, НАЖБП у детей ассоциируется с 13,6-кратным увеличением риска смерти вследствие декомпенсации цирроза [52].

Вместе с тем имеются сообщения, что у пациентов с НАЖБП показатели смертности выше, чем в общей популяции, не только из-за цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также сердечно-сосудистых осложнений [54, 69, 94]. По данным исследований, риск возникновения патологии ССС в течение 10 лет, достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми [94]. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) 2012 года, в общей популяции смертность от заболеваний печени составляет – 0,2%, от ССЗ – 7,5%; при стеатозе печени – 0% и 8,6%, а при НАСГ – 1,6-6,8% и 12,6-35%, соответственно [60, 140].

В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что за 15 лет наблюдения из 129 пациентов с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП, сопровождающейся хронической гипертрансаминаземией, 12,7% умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии [69].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности выше, чем в общей популяции, из-за различных нарушений (преимущественно сердечно-сосудистых), а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

1.6. Лечение

Вопросы лечения НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений. Поэтому основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [5, 10, 15, 80, 94].

Так как ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия направлены на снижение массы тела. Снижение массы тела и особенно массы висцерального жира, оказывают благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5-10% от исходной уже сопровождается выраженным уменьшением риска развития сопутствующих заболеваний [5, 65, 76, 128].

Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25-30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности. Физическая активность является обязательной составляющей лечения. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, наиболее значительно улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП [65, 76, 128].

Показано благоприятное влияние физических нагрузок на инсулинорезистентность. Noumard J.A. с соавт. в своей работе зарегистрировали увеличение окисления СЖК и снижение инсулинорезистентности у пациентов с ожирением на фоне ежедневных аэробных физических нагрузок, даже при отсутствии снижения массы тела [65]. Степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить ежедневно, продолжительностью 30-40 минут [5, 76].

Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5-1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей (уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкозы, липидов) и морфологической картины печени [40, 65]. Однако при быстром снижении массы тела, может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [40].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения ожирения, возможно назначение фармакотерапии, направленной на снижение массы тела, при отсутствии противопоказаний к их применению.

Безопасным и наиболее применяемым препаратом для лечения ожирения в настоящее время является орлистат. Орлистат (тетрагидролипстатин) -

специфический, длительно действующий ингибитор желудочно-кишечных липаз, снижающий расщепление и последующее всасывание жиров пищи примерно на 30 %. Одновременно препарат уменьшает количество моноглицеридов и СЖК в просвете кишечника, что, в свою очередь, снижает растворимость и всасывание холестерина и способствует снижению его уровня в плазме крови. Орлистат обладает высокой селективностью в отношении ферментов желудочно-кишечного тракта, не оказывая влияния на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Важным преимуществом препарата является его действие только в пределах желудочно-кишечного тракта и отсутствие системных эффектов. Результаты проведенных в мире многочисленных плацебо-контролируемых исследований подтверждают не только его эффективность в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на уровень липидов крови, улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии [124, 126]. Показано, что применение орлистата в течение года в комплексе с модификацией образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки) позволяет добиться клинически значимого снижения массы тела на 5% и более от исходной у 35-65% пациентов, и более 10% - у 29-39% пациентов. Доказана безопасность его применения в течение 4-х лет [126]. При НАЖБП у пациентов с ожирением, данные опубликованных исследований также демонстрируют эффективность терапии орлистатом не только в отношении снижения массы тела, но и уменьшения стеатоза печени, уровней трансаминаз, липидов и показателей углеводного обмена [62, 77, 108, 139, 145]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Zelber-Sagi S. и соавт. показали, что у пациентов с НАЖБП, принимавших орлистат в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 6 месяцев, орлистат превосходил плацебо по улучшению гистологических изменений в печени (уменьшение стеатоза) и снижению уровня АЛТ (более чем в 2 раза), что позволило авторам прийти к выводу, что терапия больных ожирением в сочетании с НАЖБП более эффективна при сочетании мероприятий по

модификации образа жизни в комплексе с приемом орлистата [145]. В исследовании, проведенном Harrison S. и соавт., было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП, применявших орлистат в сочетании с приемом витамина E 800 ME и гипокалорийным питанием и снизивших массу тела на 9% от исходной, произошло значительное ($p < 0,05$) снижение уровня АЛТ в крови, уменьшение стеатоза печени, активности стеатогепатита и некроза гепатоцитов (по шкале активности НАЖБП NAS), однако выраженность фиброза не изменилась. Было также отмечено снижение инсулинорезистентности и повышение уровня адипонектина в крови. Увеличение уровня адипонектина коррелировало с улучшением гистологической картины печени [62]. Данные этих исследований демонстрируют более высокую эффективность терапии больных ожирением и НАЖБП при применении орлистата в сочетании с гипокалорийным питанием и увеличением физической активности, по сравнению только с мероприятиями по модификации образа жизни. Таким образом, показана высокая эффективность лечения орлистатом у пациентов с ожирением и НАЖБП, что благоприятно отражается на течении НАЖБП и ассоциированных факторах риска развития ССЗ и СД2.

Метформин

Поскольку инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину – инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин [47, 119, 141].

Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов [47, 141]. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление СЖК. В скелетных мышцах и жировой ткани препарат стимулирует тирозин-киназную

активность инсулинового рецептора, активирует транспортер глюкозы ГЛЮТ-4, способствует повышению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, увеличивает чувствительность к инсулину. В жировой ткани препарат также подавляет липолиз и окисление СЖК. Метформин обладает выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом.

Данные многочисленных зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [39, 88, 97, 119, 129].

Опубликованы исследования, показывающие более выраженное уменьшение размеров печени, по данным ультразвукового исследования, и улучшение гистологической картины НАЖБП (значительное уменьшение жировой инфильтрации, некровоспалительной активности, а также фибротических изменений печени) при применении метформина в дозе 1500-2000 мг в день в течение 1 года, в сравнении с пациентами, соблюдающими только диету [29, 88, 97, 132]. В исследовании С. А. Бутровой с соавт. у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП отмечено значимое снижение инсулинорезистентности, содержания печеночных трансаминаз в крови и улучшение метаболических показателей (глюкозы, липидов) на фоне терапии метформином в дозе 850 мг 2 раза в день в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 6 месяцев [7]. Во многих исследованиях показано уменьшение плазменных концентраций АЛТ, АСТ, инсулина, С-пептида, а также индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на фоне терапии метформином [88, 130, 132]. Nair.S. и соавт. в исследовании, сравнивая влияние диетических мероприятий и метформина на активность АЛТ, показали, что применение метформина у пациентов с НАЖБП в сочетании с рациональным питанием, приводит к уменьшению инсулинорезистентности и значительному снижению уровней печеночных трансаминаз в крови [97]. Marchesini G.

опубликовал результаты исследования, которое показало, что у пациентов с НАЖБП на фоне четырехмесячного лечения метформином улучшалась чувствительность к инсулину, снижались трансаминазы и уменьшались размеры печени [88]. В двойном слепом рандомизированном исследовании М. Tiikkainen и соавт. наблюдали снижение инсулинорезистентности в печени, уровня СЖК и гликированного гемоглобина в плазме крови при лечении метформином больных СД2 в течение 16 недель. Изменения уровней печеночных трансаминаз в крови и содержание жира в печени (по данным МРТ) авторы не отметили [119].

В ряде исследований на фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП зарегистрировано увеличение содержания адипонектина в крови [39, 97, 132].

Ожирение и НАЖБП ассоциированы с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, являющимися факторами риска ССЗ. Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина провоспалительного и антиоксидантного эффектов, а также его способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию, что в совокупности обуславливает его ангио- и кардиопротективное действие [31, 40, 61, 97]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований показано, что терапия метформином пациентов с ожирением приводит к статистически значимому снижению маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции (СРБ, ФНО- α , фактора ингибирования миграции макрофагов, ИЛ-6,1, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия) [40, 56, 61]. В исследовании с участием 457 больных с абдоминальным ожирением без СД2 показано положительное влияние метформина на процессы фибринолиза за счет снижения в плазме крови ИАП-1 и фактора Виллебранда, повышения активности плазминогена и угнетения агрегации тромбоцитов. Применение

метформина в комплексе с рациональным питанием сопровождалось снижением активности ИАП-1 на 30-40 % [40].

Таким образом, представленные результаты исследований, свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии метформином в сочетании с рациональным питанием при лечении пациентов с ожирением и НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими факторами риска.

Однако влияние метформина на гистологическую картину печени по данным литературы неоднозначно. Так опубликованы исследования, по данным которых метформин не оказывал влияния на морфологические изменения в печени при НАЖБП [36, 133]. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт., у пациентов с НАЖБП на фоне терапии метформином значимого улучшения гистологической картины печени не наблюдалось, поэтому метформин не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [133]. По данным рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), терапия метформином снижает инсулинорезистентность и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени, и в связи с этим не может однозначно рекомендоваться для лечения НАЖБП (класс рекомендаций 1, уровень А) [36].

Таким образом, использование метформина для лечения НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального, в связи с отсутствием значимой доказательной базы.

Поскольку улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, так как имеет превентивное значение в отношении развития СД2 и кардиометаболических осложнений, в связи с чем, по данным многих авторов, применение метформина при НАЖБП обосновано, прежде всего с целью коррекции нарушений углеводного обмена.

Агонисты PPAR- γ рецепторов (тиазолидиндионы) и рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Кроме метформина в литературе имеются сообщения об эффективности применения при НАЖБП агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и PPAR- γ рецепторов [58, 119, 129, 144].

Агонисты рецепторов ГПП-1 стимулируют секрецию инсулина, подавляют избыточную секрецию глюкагона, замедляют опорожнение желудка и вызывают чувство сытости, что в целом обеспечивает снижение массы тела. В исследовании Tushuizen M. E. и соавт. показали снижение АЛТ и уменьшение стеатоза печени по данным МРТ печени, на фоне лечения эксенатидом в течение 44 недель [129]. Тиазолидиндионы улучшают чувствительность к инсулину в основном за счет увеличения отложения СЖК в адипоцитах, и таким образом снижения их уровня в крови и уменьшения негативного воздействия СЖК на печень. Тиазолидиндионы также стимулируют дифференцировку адипоцитов, увеличивают число мелких адипоцитов, обладающих высокой чувствительностью к действию инсулина, и подавляют глюконеогенез в печени. В исследованиях показано положительное влияние тиазолидиндионов (розиглитазона и пиоглитазона) на течение НАЖБП [119]. Так, назначение тиазолидиндионов пациентам с ожирением и НАЖБП, улучшало гистологическую картину печени, уменьшало инсулинорезистентность, снижало уровни трансаминаз в крови [119]. Применение тиазолидиндионов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено.

Антиоксиданты и гепатопротекторы

Имеется ряд работ по применению у больных с НАЖБП лекарственных средств с антиоксидантной активностью и гепатопротекторов, таких как

эссенциальные фосфолипиды, бетаин, витамин E, урсодезоксихолевая кислота [2, 13, 15, 99, 110]. Применение урсодезоксихолевой кислоты, обладающей желчегонным, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, у больных с НАЖБП, сопровождалось значительным снижением печеночных аминотрансфераз, однако, как свидетельствуют большинство исследователей, значимых различий в выраженности стеатоза, воспаления и фиброза на фоне терапии в сравнении с плацебо не отмечалось [2, 22, 80, 110].

В некоторых исследованиях показана эффективность применения витамина E (альфа-токоферола) у пациентов с НАЖБП в виде нормализации уровней аминотрансфераз, уменьшения степени выраженности стеатоза, воспаления и фиброза [29, 63, 80]. Kugelmas M. et al. продемонстрировали у 16 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП, что назначение витамина E снижает уровни аминотрансферазы провоспалительных цитокинов, при этом биохимические показатели функции печени, липидный профиль и ИМТ улучшались в течение первых 6 недель терапии и оставались неизменными в течение дальнейших 6 недель. Однако, несмотря на это улучшение, плазменные уровни ФНО-а и интерлейкина-8 оставались высокими в процессе терапии и только плазменные уровни и интерлейкина-6, значительно снижались [78].

По данным рекомендаций AASLD, витамин E в суточной дозе 800 МЕ/сут, уменьшает активность НАСГ, но не фиброза, у пациентов без СД, и может быть рекомендован как препарат первой линии при гистологически подтвержденном НАСГ у пациентов без СД (класс рекомендаций 1, уровень B) [36].

Таким образом, в настоящее время вопрос о терапии НАЖБП антиоксидантами остается дискуссионным.

Гиполипидемические препараты

Большое значение в лечении больных с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных кардиометаболических нарушений [9, 15, 117].

Поскольку НАЖБП, как правило, сочетается с нарушениями липидного обмена, особенно гипертриглицеридемией, являющимися факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, больным проводится их коррекция с использованием гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов.

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов при НАЖБП, несмотря на то, что заболевания печени в активной фазе (в том числе сопровождаемые повышением трансаминаз) включены в перечень противопоказаний к их назначению [18, 33, 135]. По данным исследований, у больных, независимо от наличия ожирения и НАЖБП, повышение активности печеночных трансаминаз на фоне приема статинов, отмечается в 0,5-2% случаев, зависит от дозы препаратов и является преходящим. В исследовании N. Chalasani с соавт. показано, что у лиц с исходно повышенными уровнями печеночных трансаминаз (АСТ > 40 Ед/л, АЛТ > 35 Ед/л) прием статинов не вызывал их увеличения [33]. Результаты исследования HPS (Heart Protection Study), в которое были включены 20 тыс. человек, длительно принимавших симвастатин, клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз отмечено лишь у 0,8% больных [135]. Lewis J.H. совместно с коллегами сообщает о двойном слепом плацебо-контролируемом испытании высоких доз правастатина (80 мг/день), назначенного для лечения дислипидемии у пациентов с хроническим заболеванием печени. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших высокие дозы правастатина в течение 36 недель, не только не увеличились случаи обострений, но и наблюдалось значительное снижение среднего значения АЛТ [83]. Кроме того, известно, что статины обладают противовоспалительным действием. Результаты ряда небольших исследований показали, что статины улучшают гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [18, 50]. На основании этих данных можно с уверенностью заключить, что статины являются безопасным средством для пациентов с НАЖБП. В случае,

если больному показаны статины, а уровень печеночных ферментов превышает норму в 2–3 раза, применение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10-15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, приводит к снижению активности печеночных ферментов и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления [2, 9, 50].

Поскольку НАЖБП сочетается с гипертриглицеридемией, возможно назначение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [36].

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время не существует специфической лекарственной терапии НАЖБП основанной на принципах доказательной медицины, и проводится изучение препаратов, увеличивающих продолжительность жизни гепатоцитов (пероральных ингибиторов апоптоза, ингибиторов фосфодиэстеразы, рекомбинантного лептина, адипонектина) [103, 104, 136].

Таким образом, несмотря на многочисленность отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению НАЖБП, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего уточнения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

На первом этапе работы отобраны 80 пациентов с абдоминальным ожирением и признаками НАЖБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и прошедшие клиническое обследование на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России» (ФГБУ ЭНЦ) (зав. отделением д.м.н., профессор Е.А.Трошина) и отделения гепатологии КДО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) (зав. отделением, к.м.н. Богомоллов П.О.) в период с 2009 по 2013 годы.

Критерии включения в исследование:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: от 30 до 50 лет, включительно;
- окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (по критериям метаболического синдрома IDF 2005 года);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (по критериям метаболического синдрома IDF 2005 года);
- наличие НАЖБП по данным ультразвукового исследования печени;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

В исследование не включались пациенты, имеющие следующие критерии исключения:

- сахарный диабет 1 или 2 типа;
- морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- вторичное ожирение;
- вторичная артериальная гипертензия;

- тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжелые соматические и психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем;
- использование гепатотоксических препаратов (тамоксифен, метотрексат, тетрациклин, НПВС и др.);
- вирусные гепатиты в анамнезе и в активной фазе;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

Все пациенты были обследованы по единой схеме, включающей сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ).

У всех пациентов подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола для мужчин и 20 г для женщин в сутки) и прием лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием.

При сборе анамнеза учитывались следующие данные: длительность ожирения, характеристика прибавки массы тела, динамика массы тела с 18-летнего возраста, наследственность по ожирению и СД2, эффективность предшествующих эпизодов лечения ожирения, характер питания больных, физическая активность.

Измерение антропометрических показателей

Измерение антропометрических параметров включало определение массы тела, роста и окружности талии. Рост пациентов измеряли с помощью ростомера, массу тела с точностью до 0,1 кг – на электронных весах (HL120, компания Avere–Berkel, Великобритания) в утренние часы натощак. От

измерялась посредине между нижним краем реберной дуги и подвздошным гребнем.

Индекс массы тела рассчитывали путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м^2). Согласно градациям ВОЗ, степень ожирения оценивали по ИМТ:

24,9 – 29,9 – избыточная масса тела

30,0 – 34,9 – ожирение I степени

35,0 – 39,9 – ожирение II степени

$\geq 40,0$ – ожирение III степени

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Все биохимические и гормональные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией А.В. Ильин).

Забор крови натощак проводился для определения следующих биохимических показателей: липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов), уровней АЛТ, АСТ, ГГТП. С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением глюкозы в плазме крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы; определялся уровень инсулина в сыворотке крови натощак и рассчитывался косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance).

Уровни липидов, глюкозы и аминотрансфераз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect (Abbott). Референсные интервалы для биохимических показателей крови: глюкоза натощак – 3,3-6,0 ммоль/л, общий холестерин – 3,3-5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,03$ ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП – 0,0-3,37 ммоль/л,

триглицериды – 0,1-1,7 ммоль/л, АЛТ – 7,0-31,0 Ед/л, АСТ – 4,0-32,0 Ед/л, ГГТП – 9,0-36,0 Ед/л у женщин и 12,0-64,0 Ед/л у мужчин.

При уровне гликемии плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л диагностировалась нарушенная гликемия натощак, при уровне глюкозы плазмы на 120-й минуте ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л – нарушенная толерантность к глюкозе.

Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Референсные значения: 2,7-10,4 Ед/л. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (Ед/л)/22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе НОМА $\geq 2,7$.

Забор крови для определения биохимических показателей и показателей инсулинорезистентности производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) в сыворотке крови определялся твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Architect 4000 (Abbott), с использованием диагностических наборов производителя. Референсные значения для СРБ: 0,03-5,00 мг/л.

Уровень адипонектина и маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина) в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом (ELISA) на диагностических наборах: BioVendor (адипонектин), eBioscience (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и Biomedica (эндотелин-1). Референсные значения адипонектина: 18-39 мкг/мл.

Забор крови для определения СРБ, адипонектина и маркеров дисфункции эндотелия проводился из локтевой вены утром натощак после 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем, которые центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Сыворотка замораживалась и хранилась при температуре -50°C до проведения анализа.

Уровень активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме крови определялся иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Technoclone. Референсный интервал ИАП-1 – 7-43 нг/мл. Забор крови для определения ИАП-1 производился так же, как и для рутинной коагулограммы, но после центрифугирования образцы плазмы замораживались и хранились при температуре -50°C до проведения анализа.

2.2.3. Инструментальные методы обследования

Ультразвуковое исследование печени

Исходно, всем пациентам было проведено УЗИ печени с определением ее размеров, толщины долей, плотности, звукопроводимости, оценкой структуры печени, состояния желчных протоков и сосудистого рисунка. УЗИ печени проведено на базе отделения гепатологии КДО МОНИКИ.

Исследование проводили натощак утром после ночного голодания по стандартной методике в положении лежа. Все пациенты были осмотрены одним врачом на одном аппарате без предварительно известных лабораторных данных. Для получения изображения паренхимы печени и проведения измерений ее долей и оценки структуры использовали аппарат VOLUSON 730 EXPERT, оснащенный конвексным датчиком с частотой 3,75 МГц, на который был нанесен специальный гель.

Жировую дистрофию печени определяли по следующим критериям:

- повышение эхогенности печени;
- снижение звукопроводимости;

- ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен;
- увеличение размеров печени.

По эхогенности ткань неизменной паренхимы печени сравнивалась с эхоплотностью и гомогенностью коркового вещества почки.

Пункционная биопсия печени

Чрезкожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем проводилась в отделении гепатологии МОНИКИ (зав. отделением, к.м.н. Богомолов П.О.), морфологическая диагностика – в патологоанатомическом отделении МОНИКИ.

Диагноз НАЖБП устанавливался после проведения чрезкожной пункционной биопсии печени и изучения морфологической картины. Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводилась по шкале NAS (NAFLD activity score, Kleiner D.A.), позволяющей оценить выраженность стеатоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации (лобулярного воспаления), баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений (см. табл. 3) [1, 9]. Также оценивались индекс гистологической активности (ИГА, Knodell), и стадия фиброза по Ishak.

2.3. Дизайн исследования

Настоящее исследование включает два этапа.

На первом этапе проведено сопоставление клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных абдоминальным ожирением с НАЖБП и оценена взаимосвязь между формой и активностью НАЖБП и кардиометаболическими маркерами риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

На втором этапе проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности применения метформина в сравнении с немедикаментозной терапией у больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Методом блоковой рандомизации путем применения таблицы случайных чисел пациенты были разделены на две сопоставимые группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы получали метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды) в течение 12 месяцев в сочетании с гипокалорийным питанием и умеренной физической активностью. Пациентам контрольной группы проводилась только немедикаментозная терапия. Длительность наблюдения и лечения составила 12 месяцев, после чего проведено повторное обследование и сравнительный анализ эффективности проводимой терапии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

Рисунок 4. Дизайн исследования.



2.4. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения всех изучаемых

признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Учитывая небольшие размеры выборок, а также тот факт, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты. Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты первого этапа работы

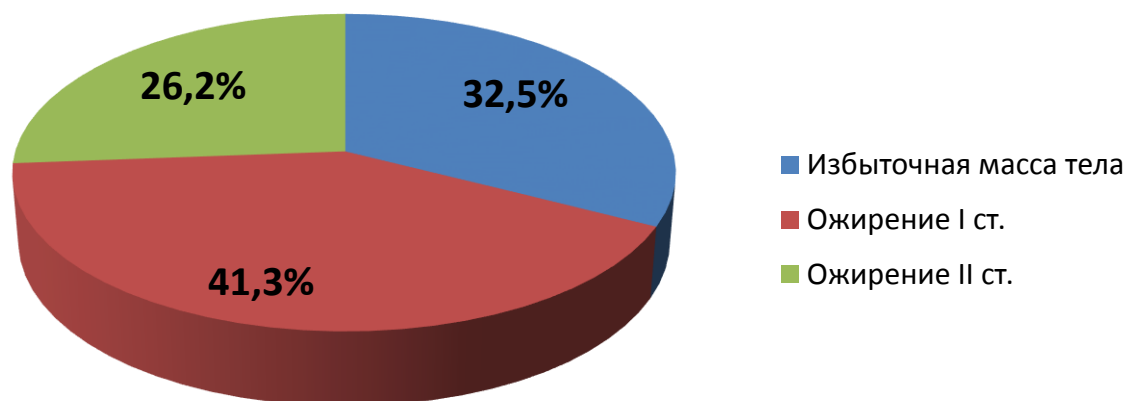
3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

В первой части работы проведено сопоставление клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных абдоминальным ожирением с НАЖБП. В соответствии с запланированным дизайном и вышеуказанными критериями включения/исключения, в исследование было включено 80 пациентов с абдоминальным ожирением и ультразвуковыми признаками НАЖБП в возрасте от 30 до 50 лет.

Возраст пациентов составил 45 лет [41,5; 47,5]: у мужчин – 43,5 [40,5; 48,0], у женщин – 46 [42,5; 47,0]. Из общего числа обследованных, мужчины составили 40% (n=32), а женщины – 60% (n=48).

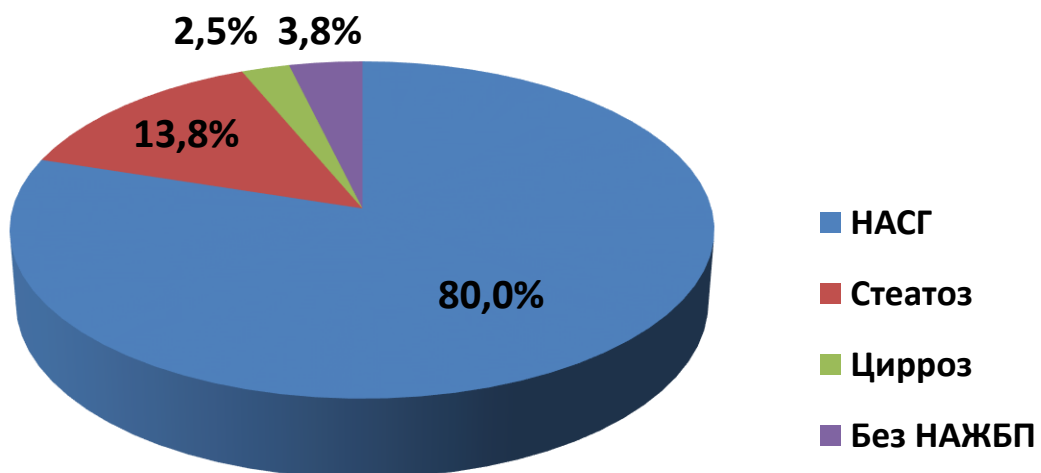
Масса тела включенных в исследование составила 90,0 [82,0; 100,0] кг, окружность талии – 102,0 [95,5; 110,0] см, ИМТ – 32,1 [29,4; 35,3]. Избыточная масса тела диагностирована у 32,5% (n = 26), первая степень ожирения – у 41,3% (n = 33) и вторая – у 26,2% (n = 21) обследованных (Рис.5).

Рисунок 5. Распределение пациентов по степеням ожирения (n=80)



Согласно дизайну исследования, всем пациентам с абдоминальным ожирением была проведена чрезкожная пункционная биопсия печени. После проведения пункционной биопсии печени и изучения морфологической картины, НАЖБП была подтверждена у 77 обследованных (96,3%), причем у большинства был диагностирован неалкогольный стеатогепатит – 64 обследованных (80,0%), стеатоз имели 11 пациентов (13,8%), цирроз – двое (2,5%). У троих пациентов, по данным проведенной пункционной биопсии, НАЖБП выявлено не было (Рис.6).

Рисунок 6. Доля пациентов с НАЖБП в изучаемой группе



У всех пациентов с НАЖБП (n=77) на фоне стеатоза и НАСГ выявлены фиброзные изменения разной степени выраженности.

Клиническая характеристика обследованных пациентов с НАЖБП представлена в таблице 4.

Таблица 4. Клиническая характеристика обследованных пациентов с абдоминальным ожирением (n=77)

Показатель Me [25; 75]	НАЖБП (n=77)	НАСГ (n=64)	Стеатоз (n=11)	Цирроз (n=2)	без НАЖБП (n=3)
Возраст	45 [42,0; 47,0]	45 [42,0; 47,0]	44 [41,0; 49,0]	48,5 [48,0; 49,0]	49 [41,0; 50,0]
Масса тела, кг	90 [82,0; 100,0]	91,5 [84,5; 101,0]	82,0 [73,0; 100,0]	89,5 [74,0; 105,0]	90,0 [68,0; 100,0]
ИМТ	32,1 [29,4; 34,9]	32,2 [29,4; 34,9]	30,8 [27,2; 35,5]	34,5 [30,4; 38,6]	36,5 [27,2; 38,1]
ОТ, см	103,0 [95,0; 110,0]	104,0 [98,0; 110,0]	95,0 [90,0; 103,0]	104,0 [98,0; 120,0]	101,0 [96,0; 101,0]

Группы пациентов соответствовали по возрасту, массе тела, ИМТ и окружности талии, что дало возможность проведения дальнейших сравнений в соответствии с поставленными задачами исследования.

Выявлены статистически значимые различия распределения степени ожирения в группах пациентов с НАСГ и стеатозом печени ($p < 0,001$). Так, среди пациентов с НАСГ избыточную массу тела имели 31,3%, а ожирение – 68,8%, тогда как среди пациентов со стеатозом печени избыточную массу тела имели 45,5%, а ожирение – 54,5%. Среди больных с НАСГ преобладала 1 степень ожирения. У пациентов с циррозом печени и без НАЖБП преобладали 1 и 2 степени ожирения.

Распределение обследованных пациентов с НАЖБП по степеням ожирения представлено в таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациентов с НАЖБП по степеням ожирения

Показатель n (%)	НАСГ (n=64)	Стеатоз (n=11)	Цирроз (n=2)
Избыточная масса тела	20 (31,3%)	5 (45,5%)	0
Ожирение I ст.	29 (45,3%)	3 (27,3%)	1 (50%)
Ожирение II ст.	15 (23,4%)	3 (27,3%)	2 (100%)

Большинство обследованных пациентов с НАЖБП (77,9%) не предъявляли жалоб, у 22,1% (n=17) присутствовали неспецифические жалобы на слабость, утомляемость, дискомфорт в области правого подреберья. Гепатомегалия при пальпации выявлена у 34 пациентов с НАЖБП (44,3%).

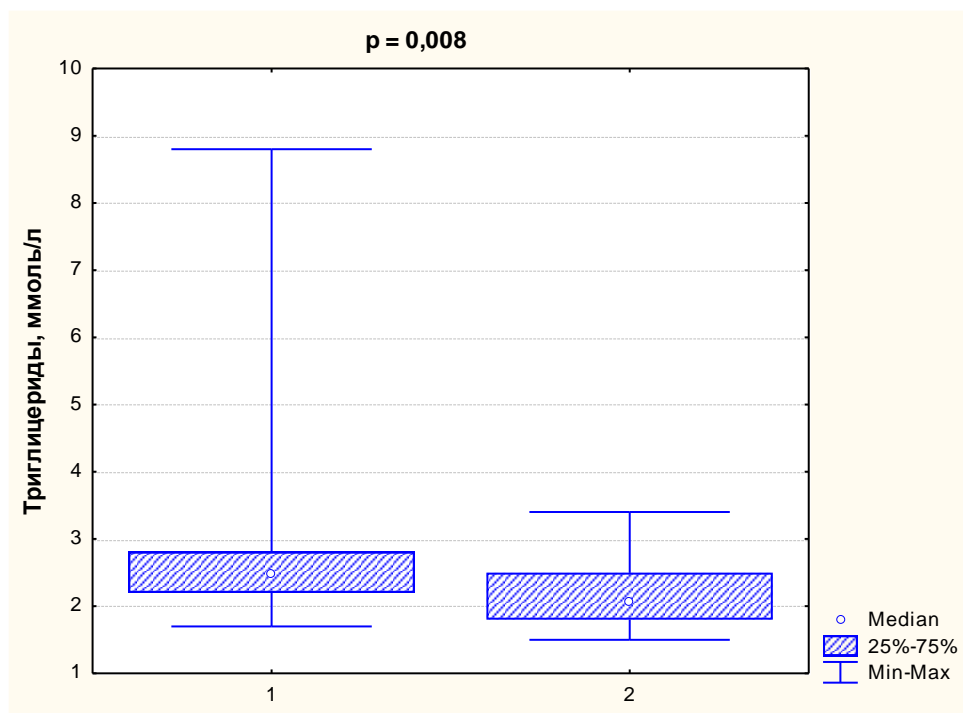
Показатели, характеризующие липидный обмен в группе обследованных пациентов с абдоминальным ожирением, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели липидного обмена в группе обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n=80)

Показатель Ме [25; 75]	НАЖБП (n=77)	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)	Цирроз (n=2)	Без НАЖБП (n=3)
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,9; 7,0]	6,4 [4,7; 7,3]	6,4 [5,9; 7,1]	5,9 [5,9; 6,0]	6,4 [5,0; 9,3]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,3 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [0,7; 1,6]	1,0 [1,0; 1,4]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,4; 4,4]	3,9 [2,9; 4,0]	3,9 [3,5; 4,6]	3,4 [2,6; 4,1]	4,0 [2,9; 4,4]
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,8; 2,5]	2,1 [1,8; 2,5]	2,5 [2,2; 2,8]	2,1 [2,0; 2,3]	2,2 [1,9; 2,4]

Были выявлены значимые различия по содержанию триглицеридов между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени ($p = 0,008$) (Рис. 7). Статистически значимых различий в показателях ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП у пациентов с НАЖБП выявлено не было.

Рисунок 7. Уровень триглицеридов в группе НАСГ и стеатоза печени



1 – НАСГ
2 – Стеатоз

В общем, нарушения липидного обмена были выявлены у всех обследованных с НАЖБП и абдоминальным ожирением. У 90,9% отмечалось повышение уровня общего холестерина, у 79,2% – повышение уровня ХС ЛПНП, у 74,0% – снижение концентрации ХС ЛПВП, у 100% (согласно критериям включения) – гипертриглицеридемия.

При сравнении показателей липидного обмена на разных клинимоρφологических стадиях НАЖБП получены следующие результаты. Среди пациентов со стеатозом печени, повышение ОХС имели 72,7%, повышение ХС ЛПНП – 63,6%, снижение ХС ЛПВП – 45,5%; при стеатогепатите – 93,8%,

82,8% и 79,7% пациентов соответственно. При циррозе печени у всех пациентов была выявлена дислипидемия.

У 67 обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП старше 40 лет (95,7%) была выявлена “гипертриглицеридемическая талия” (ОТ более 90 см у лиц обоего пола старше 40 лет, в сочетании с гипертриглицеридемией более 2,0 ммоль/л). При НАСГ “гипертриглицеридемическая талия” диагностирована у 100% обследованных с НАЖБП старше 40 лет (n = 58), при стеатозе – у 70,0%.

Показатели печеночных трансаминаз в группе обследованных пациентов с абдоминальным ожирением, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели печеночных трансаминаз в группе обследованных пациентов с абдоминальным ожирением (n=80)

Показатель Ме [25; 75]	НАЖБП (n=77)	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)	Цирроз (n=2)	Без НАЖБП (n=3)
АЛТ, Ед/л	47,0 [36,1; 59,5]	37,0 [32,0; 45,3]	50,8 [37,5; 61,0]	46,7 [36,0; 57,4]	35,0 [29,0; 43,0]
АСТ, Ед/л	32,0 [26,0; 41,8]	25,0 [24,0; 34,5]	33,0 [27,4; 42,4]	39,4 [37,0; 41,8]	25,0 [24,0; 32,0]
ГГТП, Ед/л	36,0 [26,0; 68,4]	35,9 [24,0; 108,0]	35,9 [25,0; 60,6]	141,8 [104,4; 179,2]	42,3 [33,0; 43,0]

Были выявлены статистически значимые различия по содержанию АЛТ (p=0,04) и АСТ (p=0,04) между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени (Рис. 8, 9).

Рисунок 8. Уровень АЛТ в группе пациентов с НАСГ и стеатозом печени

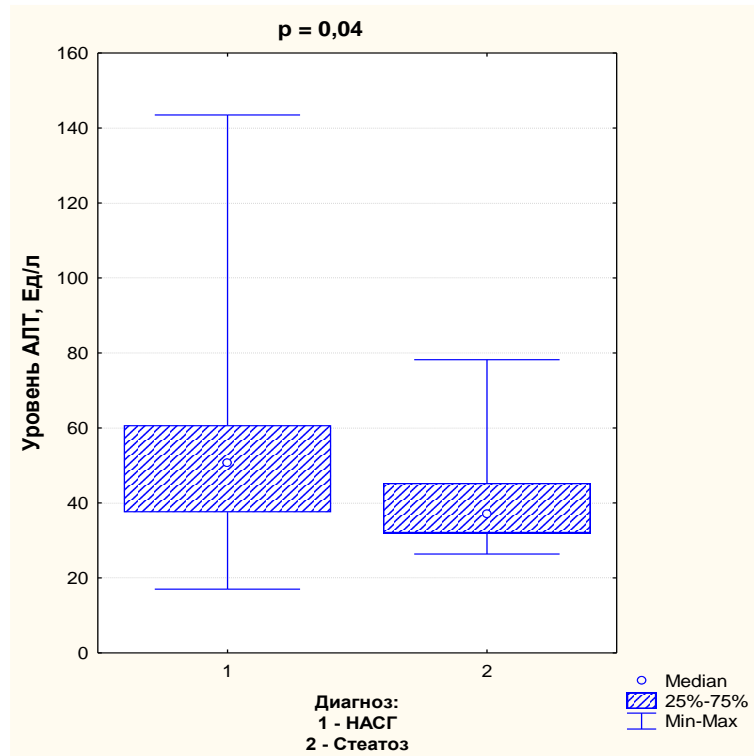
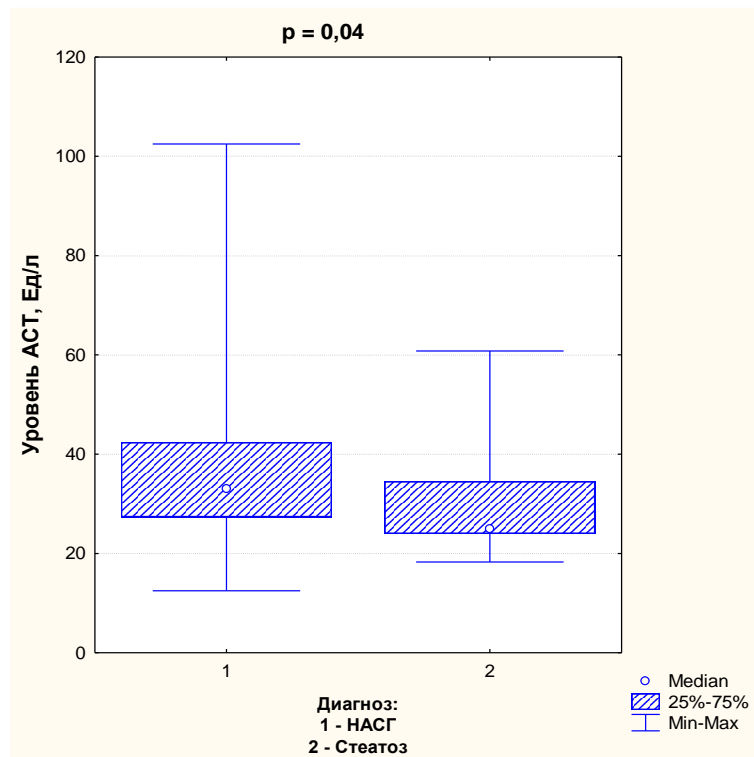


Рисунок 9. Уровень АСТ в группе пациентов с НАСГ и стеатозом печени



В целом, увеличение активности ферментных маркеров цитолиза было выявлено у 77,9% (n=60) больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП: у 75,3% (n=58) отмечалось повышение АЛТ, у 58,4% (n=45) – АСТ, у 50,6% (n=39) – ГГТП (табл. 8). У 22,1% обследованных с НАЖБП (n=17) не выявлено повышения печеночных трансаминаз.

Таблица 8. Частота выявления повышенных уровней печеночных трансаминаз у обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n=77)

Показатель % (n)	НАЖБП (n=77)	НАСГ (n=64)	Стеатоз (n=11)	Цирроз (n=2)
АЛТ, Ед/л	75,3% (58)	76,6% (49)	63,6% (7)	100% (2)
АСТ, Ед/л	58,4% (45)	60,9% (39)	36,4% (4)	100% (2)
ГГТП, Ед/л	50,6% (39)	50,0% (32)	45,5% (5)	100% (2)

У обследованных пациентов с НАЖБП уровень трансаминаз чаще не превышал 2-х норм. Повышение АЛТ до 2-х норм отмечалось у 70,1% (n=54); АСТ – у 54,5% (n=42), ГГТП – у 26,0% (n=20) обследованных. У 2-х пациентов отмечалось повышение АЛТ до 143,5 Ед/л (5 норм), у одного – АСТ до 102,5 Ед/л (4 нормы) и у 3-х обследованных выявлено значительное повышение ГГТП до 7-8 норм (293,1 Ед/л).

Известно, что в основе патогенеза НАЖБП и ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений лежит инсулинорезистентность. Показатели, характеризующие углеводный обмен в группах обследованных, представлены в таблице 9.

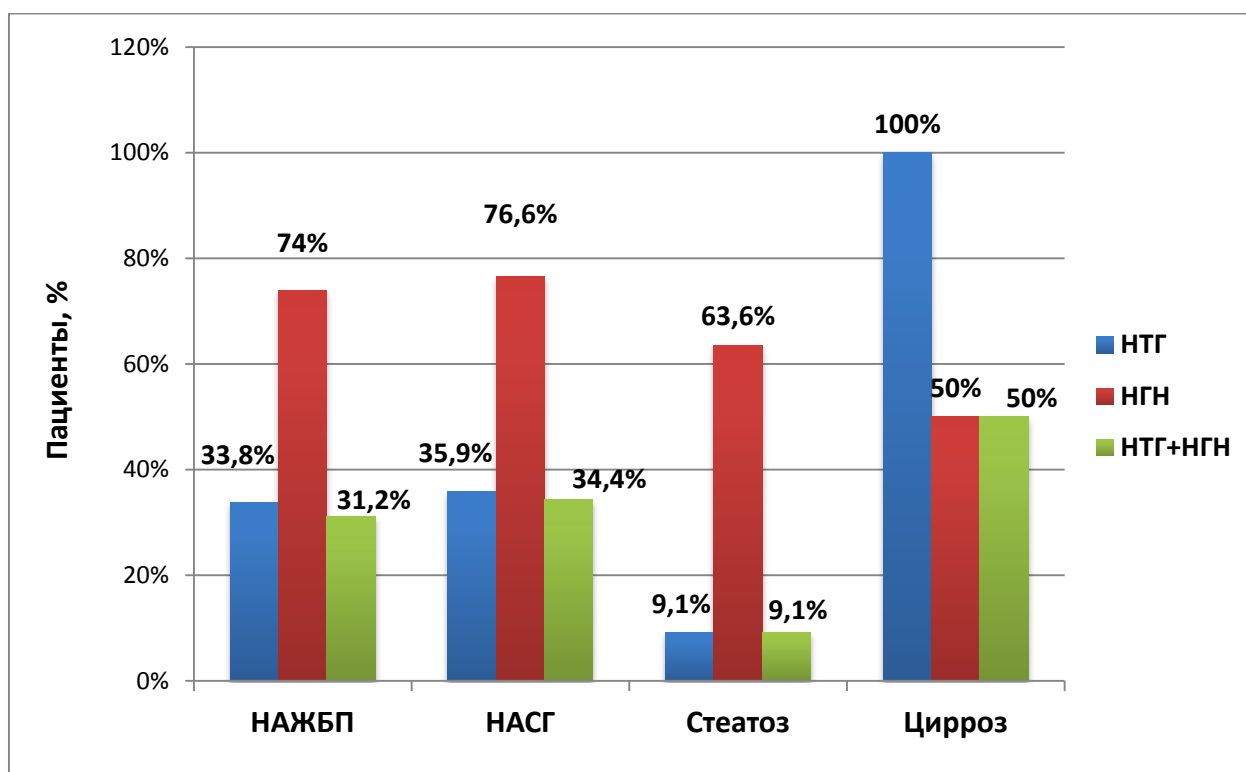
Таблица 9. Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов с абдоминальным ожирением (n=80)

Показатель Ме [25; 75]	НАЖБП (n=77)	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)	Цирроз (n=2)	Без НАЖБП (n=3)
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,0 [5,5; 6,3]	5,7 [5,5; 5,9]	6,1 [5,7; 6,4]	5,9 [5,0; 6,8]	5,2 [5,2; 5,3]
Глюкоза через 120 мин после ОГТТ, ммоль/л	7,0 [5,9; 8,2]	6,0 [5,7; 6,8]	7,1 [5,9; 8,2]	10,0 [8,9; 11,0]	6,0 [5,0; 6,1]
ИРИ, Ед/л	18,7 [14,0; 23,7]	14,0 [10,5; 22,2]	18,7 [14,7; 23,6]	28,3 [26,9; 29,7]	7,8 [7,4; 9,7]
НОМА-IR	4,7 [3,6; 6,6]	3,6 [2,5; 4,2]	5,1 [3,8; 6,9]	7,4 [6,6; 8,1]	1,8 [1,7; 2,2]

У 76,6% (n=59) пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП регистрировались те или иные нарушения углеводного обмена, из них: у 33,8% (n=26) – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и у 74,0% (n=57) – нарушенная гликемия натощак (НГН). Причем, НТГ и нарушенная гликемия натощак значительно чаще встречались в группе больных с НАСГ (p=0,008).

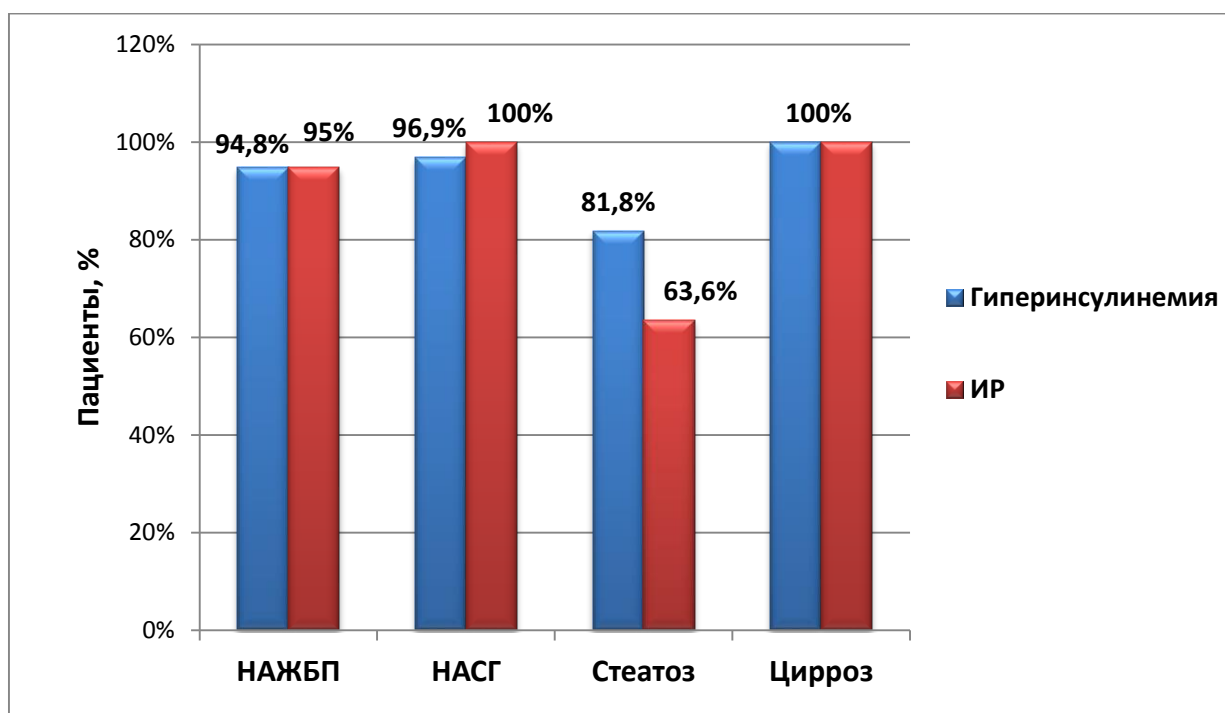
Распространенность нарушений углеводного обмена (НГН и НТГ) у пациентов с НАЖБП представлена на рисунке 10.

Рисунок 10. Распространенность нарушений углеводного обмена (НГН и НТГ) у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП



У 94,8% обследованных пациентов с ожирением и НАЖБП (n=73), отмечалась гиперинсулинемия натощак и инсулинорезистентность (по косвенному показателю инсулинорезистентности – индексу НОМА-IR) (рис. 11). В группе больных с НАСГ уровни базального инсулина и показателя НОМА-IR оказались значимо выше, чем в группе обследованных со стеатозом печени ($p = 0,005$, $p = 0,02$, соответственно).

Рисунок 11. Распространенность гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП

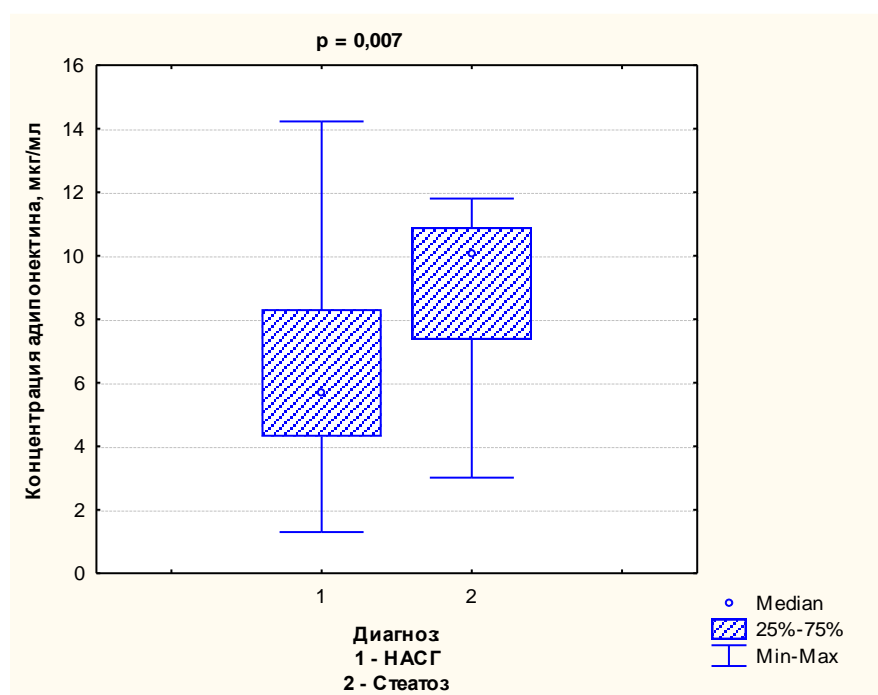


Адипонектин

В ходе работы проводилось определение концентрации адипонектина – единственного протективного адипоцитокина, обладающего противовоспалительными и антитромбогенными свойствами. Уровень адипонектина в сыворотке крови обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП составил 6,1 [4,5; 9,1] мкг/мл.

Пациенты с НАСГ имели значимо более низкую концентрацию адипонектина, по сравнению с пациентами со стеатозом печени: при НАСГ уровень адипонектина составил 5,7 [4,3; 8,3] мкг/мл, а при стеатозе – 10,1 [7,4; 10,9] мкг/мл ($p = 0,007$) (Рис. 12).

Рисунок 12. Концентрация адипонектина в сыворотке крови у пациентов с НАСГ и стеатозом печени



У пациентов с циррозом печени уровень адипонектина в сыворотке крови составил 5,4 [5,3; 5,5] мкг/мл, у пациентов без НАЖБП – 15,7 [9,1; 17,5] мкг/мл.

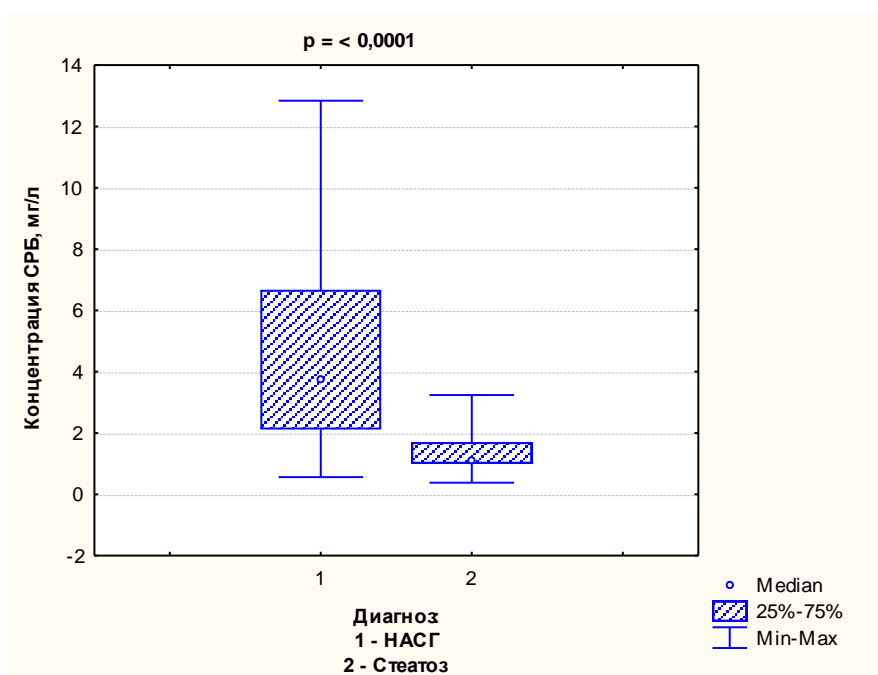
В целом, гипoadипоктинемия была выявлена у 88,3% (n=68) обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП, у 89,1% с НАСГ и 45,5% – со стеатозом печени.

Маркеры системного воспаления

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, характерного для абдоминального ожирения, нами был исследован уровень СРБ в сыворотке крови. Уровень СРБ в сыворотке обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП составил 3,2 [1,7; 6,0] мг/л (максимум – 12,9 мг/л); при этом у 30,0% отмечалось повышение концентрации СРБ выше верхней границы референсного интервала (>5,0 мг/л). В группе обследованных со стеатозом печени повышения СРБ отмечено не было.

При статистическом анализе было выявлено значимое повышение уровня СРБ у пациентов с НАСГ, у которых уровень СРБ составил 3,8 [2,1; 6,7] мг/л, по сравнению с пациентами со стеатозом печени, у которых уровень СРБ составил 1,1 [1,0; 1,7] мг/л ($p < 0,0001$) (Рис. 13).

Рисунок 13. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови у обследованных с НАСГ и стеатозом печени



У пациентов с циррозом печени уровень СРБ в сыворотке крови составил 4,7 [1,8; 7,7] мкг/мл, у пациентов без НАЖБП – 0,7 [0,5; 0,9] мкг/мл.

Показатели системы фибринолиза

В качестве анализа фибринолитической системы нами был исследован уровень активного антигена (активность) ингибитора активатора плазминогена-1 – главного физиологического ингибитора активации плазминогена.

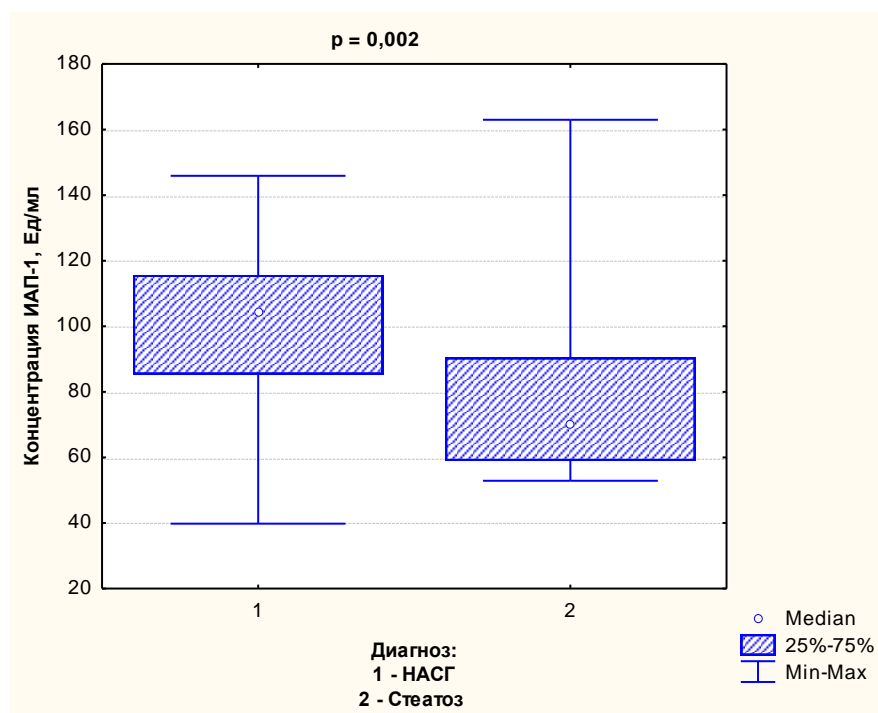
Активность ИАП-1 в плазме крови обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП составила 103,1 [77,9; 112,0] нг/мл (максимум – 163,0 нг/мл), у пациентов с НАСГ – 104,5 [85,4; 115,6] нг/мл, со стеатозом печени – 70,2 [59,0; 90,4] нг/мл, с циррозом печени – 113,1 [109,4; 116,8] нг/мл. У пациентов без НАЖБП уровень активности ИАП-1 в плазме крови составил

81,8 [72,1; 86,5] нг/мл.

У абсолютного большинства обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (98,7%, $n = 76$) было выявлено повышение активности ИАП-1 выше верхней границы референсного интервала (43 нг/мл), что свидетельствовало о подавлении фибринолиза.

В группе пациентов с НАСГ активность ИАП-1 в плазме крови составила 104,5 [85,4; 115,6] нг/мл и была значимо более высокой, по сравнению с обследованными со стеатозом печени ($p = 0,002$) (Рис. 14).

Рисунок 14. Концентрация ИАП-1 в плазме крови у обследованных с НАСГ и стеатозом печени



Маркеры дисфункции эндотелия

В качестве анализа эндотелиальной дисфункции нами были исследованы следующие маркеры: эндотелин-1, Е-селектин, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1.

Уровни маркеров дисфункции эндотелия у обследованных пациентов с абдоминальным ожирением представлены в таблице 10.

Таблица 10. Уровни маркеров дисфункции эндотелия у обследованных пациентов с абдоминальным ожирением (n=80)

Показатель Me [25; 75]	НАЖБП (n=77)	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)	Цирроз (n=2)	Без НАЖБП (n=3)
Эндотелин, фмоль/мл	0,5 [0,4; 1,0]	0,2 [0,2; 0,5]	0,6 [0,4; 1,1]	0,6 [0,5; 0,8]	0,2 [0,2; 0,3]
Е-селектин, нг/мл	86,9 [60,3; 105,3]	50,2 [41,6; 86,9]	91,5 [72,2; 115,2]	138,8 [85,2; 192,3]	30,8 [8,4; 50,5]
ICAM-1, нг/мл	350,0 [308,1; 400,1]	286,0 [219,3; 364,6]	357,0 [308,5; 400,1]	689,3 [502,4; 876,1]	172,6 [115,5; 225,4]
VCAM-1, нг/мл	1000,5 [801,3; 1260,7]	733,0 [668,5; 930,4]	1040,4 [842,6; 1264,3]	1958,1 [1059,6; 2856,6]	676,9 [503,4; 744,1]

Повышение маркеров дисфункции эндотелия было выявлено у всех обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП (100%).

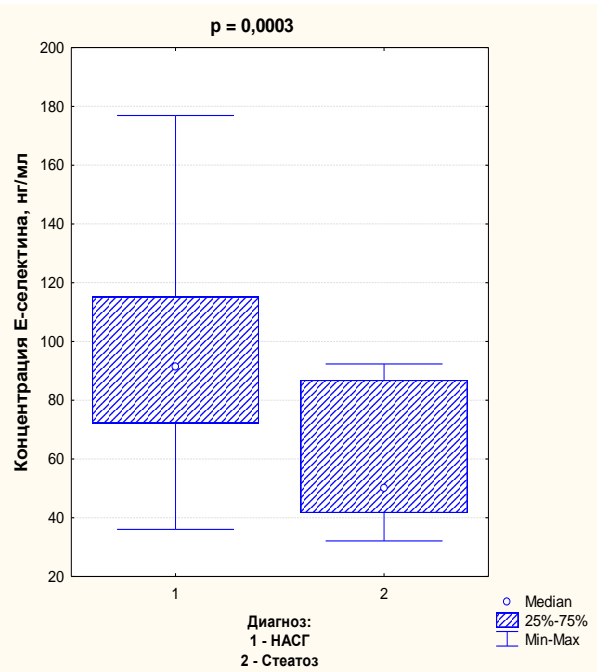
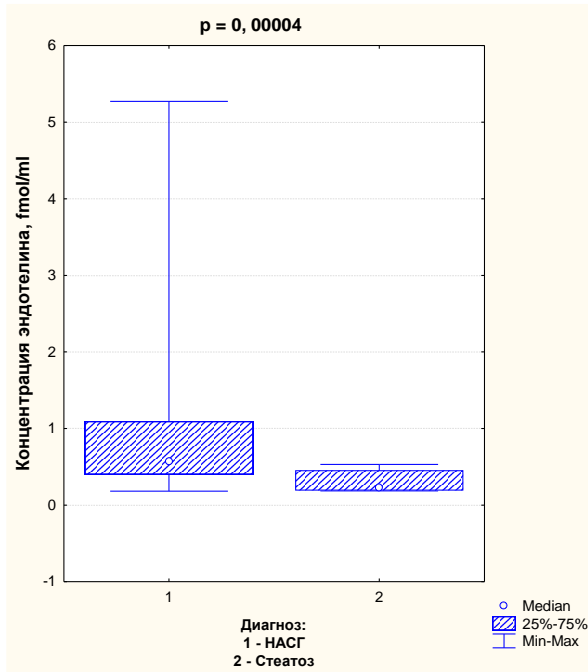
Между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени были выявлены значимые различия по содержанию эндотелина ($p < 0,0001$), Е-селектина ($p = 0,0003$), ICAM-1 ($p = 0,028$), и VCAM-1 ($p = 0,008$).

Уровни маркеров дисфункции эндотелия у обследованных с НАСГ и стеатозом печени представлены на рисунке 15.

Рисунок 15. Уровни маркеров дисфункции эндотелия у обследованных с НАСГ и стеатозом печени

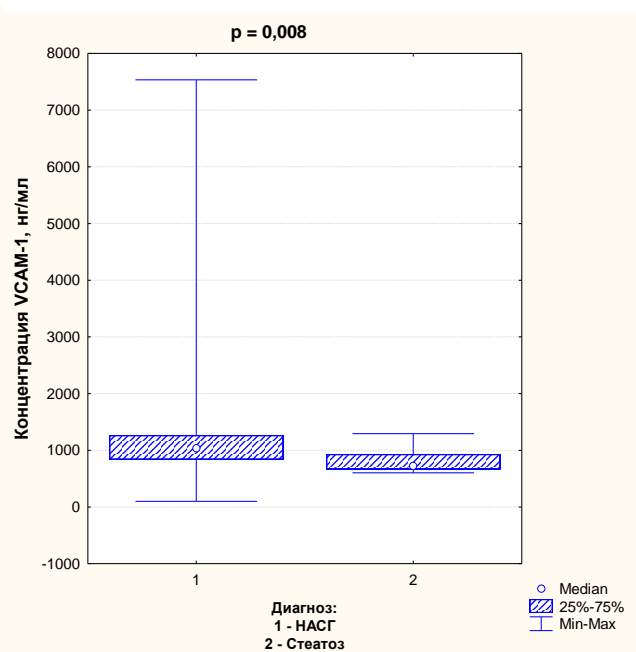
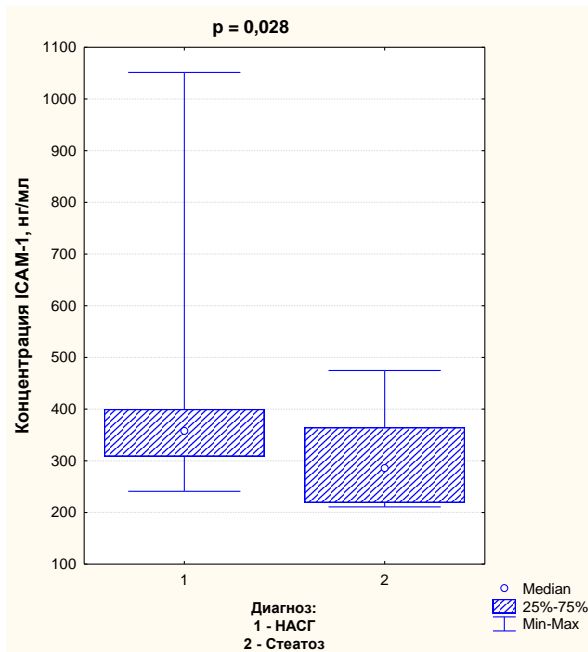
a) Концентрация эндотелина

b) Концентрация E-селектина



c) Концентрация ICAM-1

d) Концентрация VCAM-1



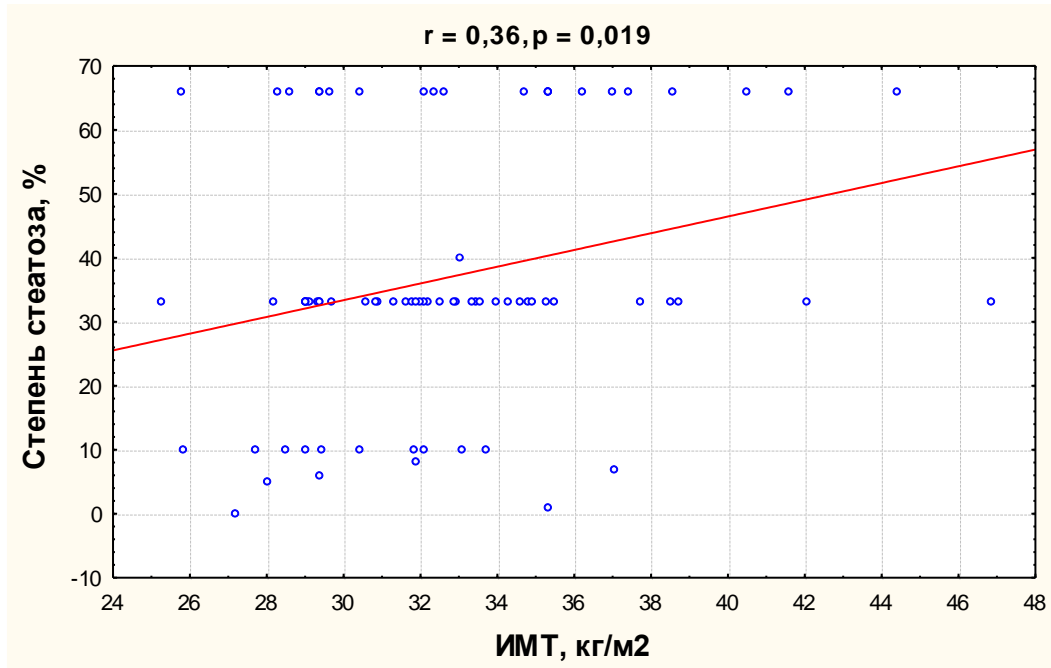
3.1.2. Изучение взаимосвязей между параметрами углеводного и липидного обмена, провоспалительными маркерами, маркерами дисфункции эндотелия, уровнем адипонектина, ИАП-1 и морфологической картиной печени у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП

Для изучения взаимосвязей исследуемых показателей среди обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП ($n = 77$) был проведен корреляционный анализ, в котором выявлены следующие значимые ассоциации.

При проведении корреляционного анализа между антропометрическими параметрами и морфологическими изменениями печени при НАЖБП, была выявлена значимая положительная корреляция ИМТ и окружности талии с выраженностью стеатоза ($r = 0,36$; $p = 0,019$ и $r = 0,34$; $p = 0,038$, соответственно) и окружности талии с выраженностью внутридольковой воспалительной инфильтрации в печени ($r = 0,39$; $p = 0,01$), что закономерно, поскольку ожирение, в особенности висцеральное, является одним из основных факторов развития и прогрессирования НАЖБП (Рис.16).

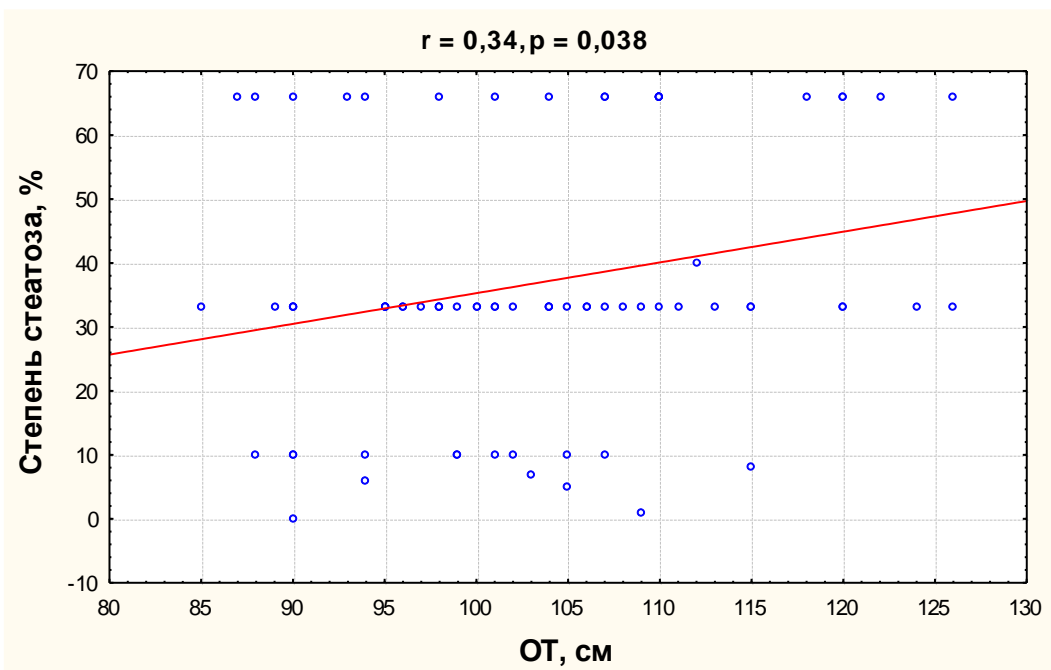
Рисунок 16. Корреляционные взаимосвязи антропометрических параметров с морфологическими изменениями печени среди обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

a) Корреляционная взаимосвязь степени стеатоза с ИМТ



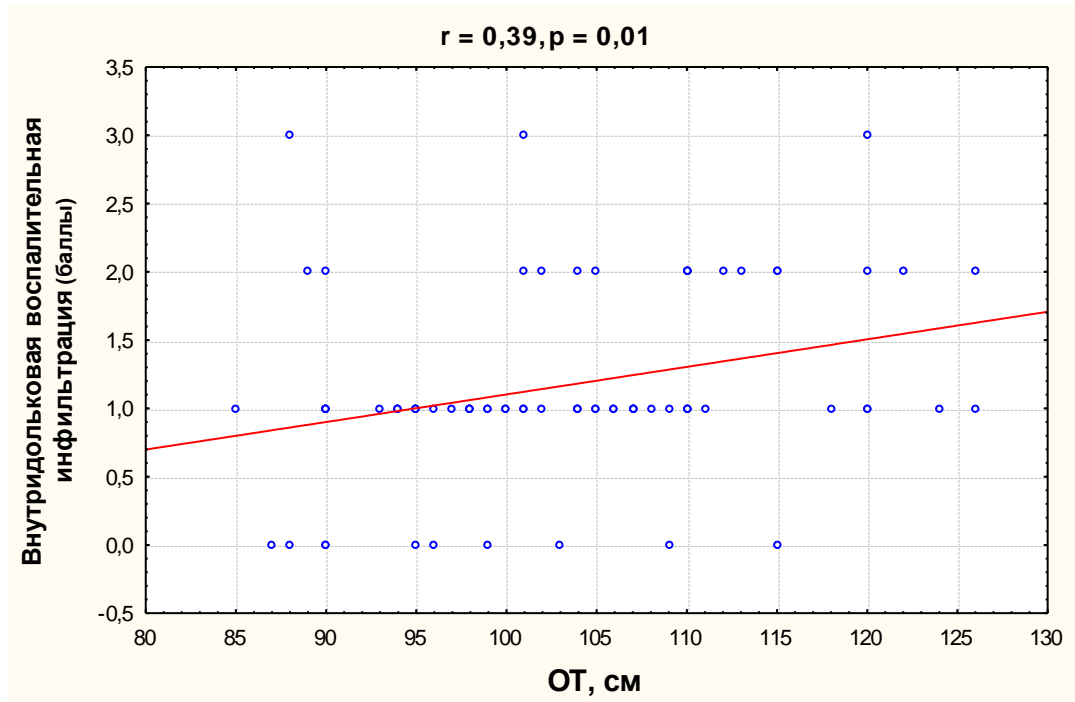
*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

b) Корреляционная взаимосвязь степени стеатоза с ОТ



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

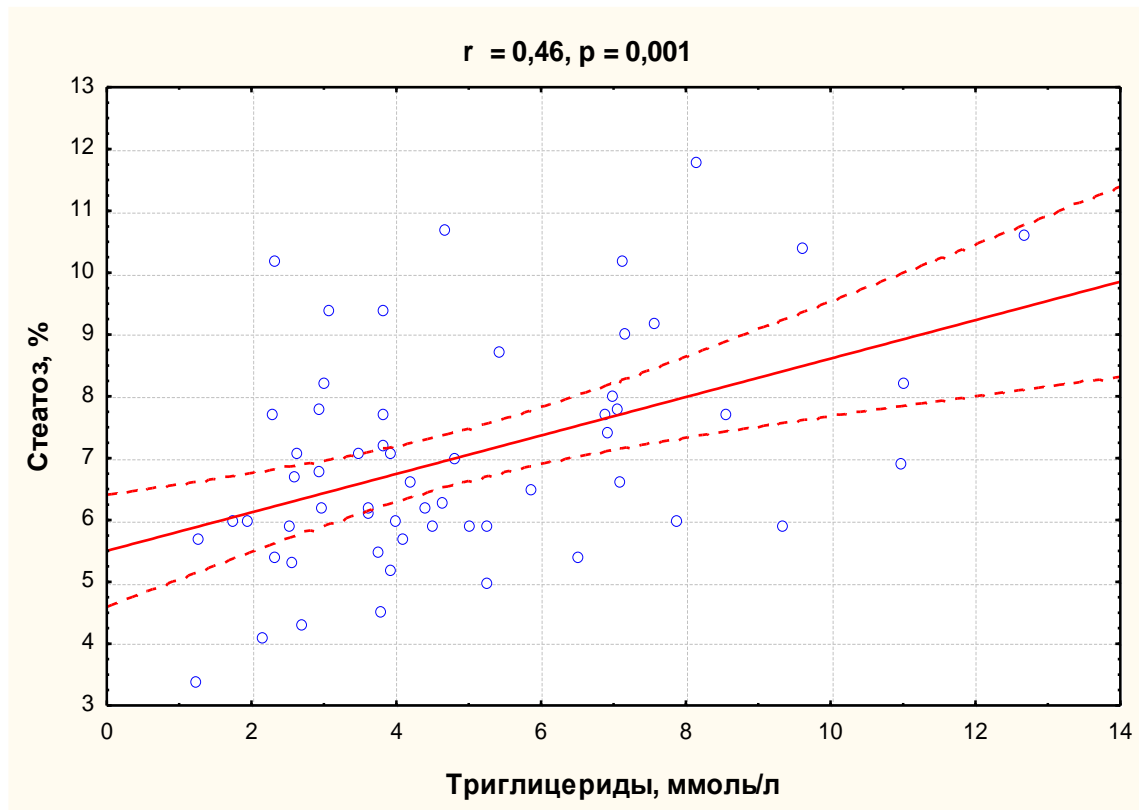
с) Корреляционная взаимосвязь внутريدольковой воспалительной инфильтрации с ОТ



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

При проведении корреляционного анализа показателей липидного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП была выявлена значимая положительная умеренная взаимосвязь уровня триглицеридов с выраженностью стеатоза печени ($r = 0,46$; $p = 0,001$), что закономерно, поскольку избыточное образование триглицеридов в гепатоцитах является одним из пусковых факторов развития НАЖБП (Рис. 17).

Рисунок 17. Корреляционная взаимосвязь концентрации триглицеридов с выраженностью стеатоза печени среди обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)



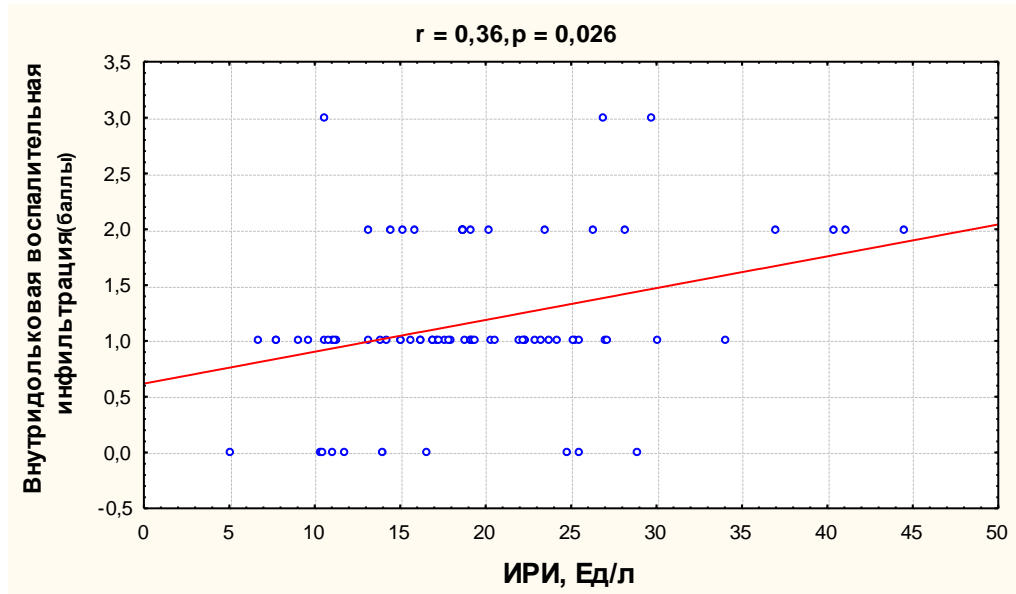
*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

При анализе других показателей липидного обмена значимых корреляций выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа показателей углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП были выявлены значимые умеренные корреляции инсулина и показателя инсулинорезистентности индекса HOMA-IR с выраженностью воспаления в печени ($r = 0,36; p = 0,026$ и $r = 0,35; p = 0,035$, соответственно) (Рис.18).

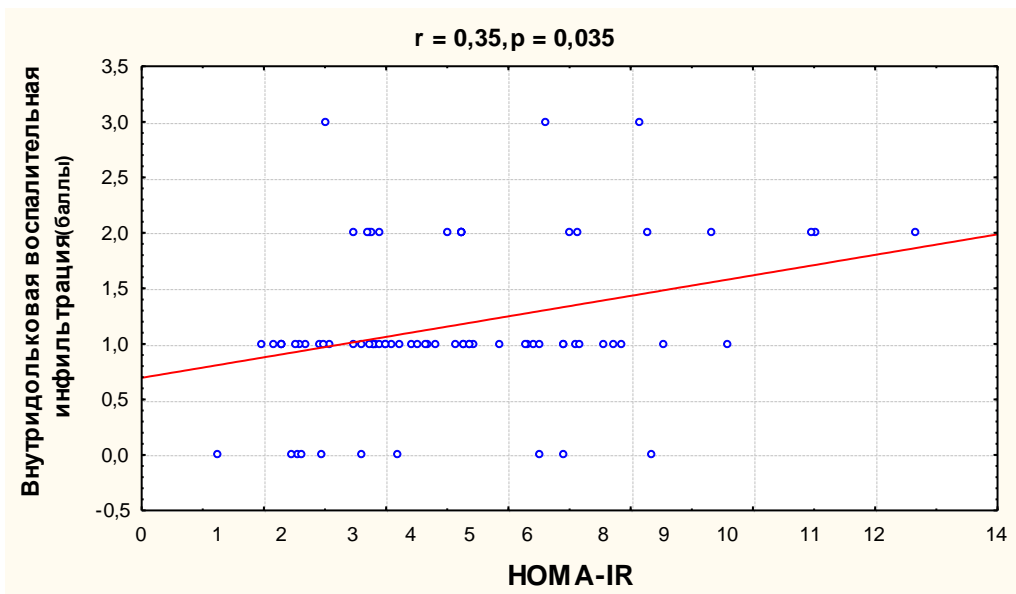
Рисунок 18. Корреляционные взаимосвязи показателей инсулинорезистентности с внутридольковой воспалительной инфильтрацией среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

a) Корреляционная взаимосвязь концентрации ИРИ с внутридольковой воспалительной инфильтрацией



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

b) Корреляционная взаимосвязь индекса НОМА-IR с внутридольковой воспалительной инфильтрацией



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

При изучении взаимосвязей показателей углеводного обмена с выраженностью стеатоза печени значимых корреляций выявлено не было.

Нами были выявлены значимые корреляции активности трансаминаз с гистологическими изменениями в печени. Уровень АЛТ умеренно коррелировал с выраженностью стеатоза ($r = 0,45$; $p = 0,005$) и внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = 0,3$; $p = 0,019$). Уровень ГГТП умеренно коррелировал с индексом гистологической активности ИГА ($r = 0,33$; $p = 0,001$). Выявлена также значимая положительная корреляция уровня АСТ с выраженностью фиброза ($r = 0,6$; $p = 0,001$).

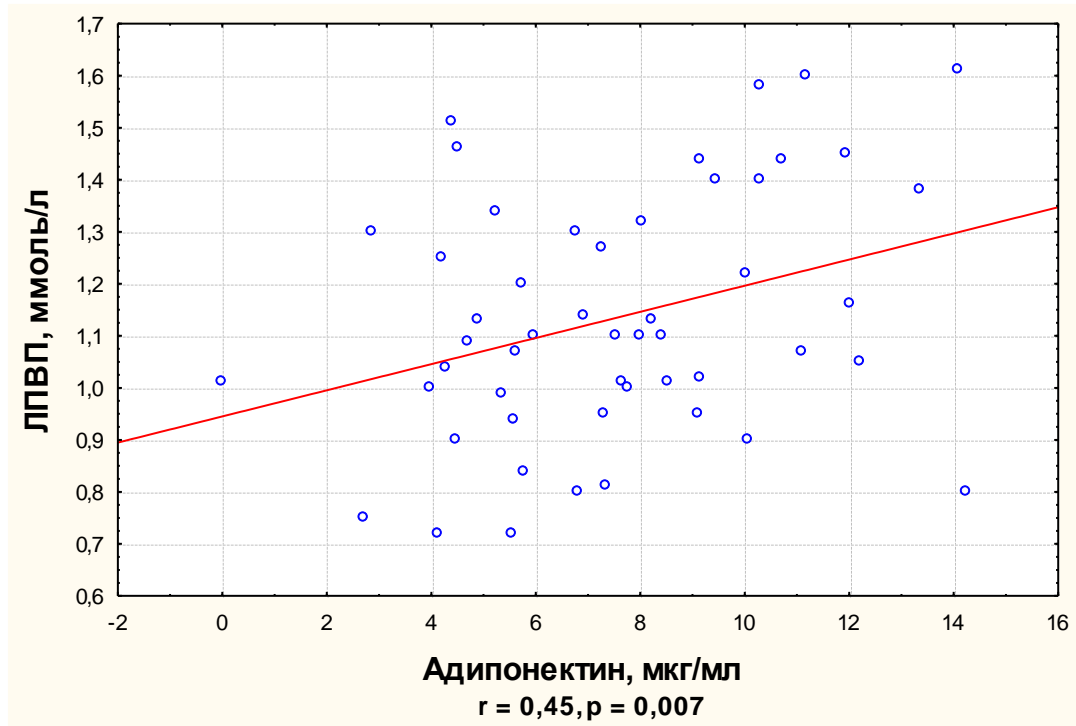
При изучении взаимосвязей уровней печеночных трансаминаз с другими изучаемыми параметрами значимых корреляций концентраций АЛТ, АСТ и ГГТП с антропометрическими данными, параметрами углеводного и липидного обмена, значениями СРБ, адипонектина, ИАП-1 и маркерами дисфункции эндотелия выявлено не было.

Выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции уровня адипонектина со всеми антропометрическими показателями: ИМТ ($r = - 0,4$; $p = 0,004$), массой тела ($r = - 0,37$; $p = 0,003$) и ОТ ($r = - 0,53$; $p = 0,0001$).

Также выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции уровня адипонектина с показателями инсулинорезистентности: индексом НОМА-IR ($r = - 0,45$; $p = 0,023$) и концентрацией инсулина ($r = - 0,35$; $p = 0,024$), что может подтверждать данные некоторых исследований о роли гипoadипонектинемии в развитии инсулинорезистентности.

Кроме того, была выявлена значимая умеренная положительная ассоциация уровня адипонектина с концентрацией ХС ЛПВП в сыворотке крови ($r = 0,45$; $p = 0,007$), что, по всей видимости, отражает сочетанное снижение таких протективных факторов, как адипонектин и ХС ЛПВП, при наличии абдоминального ожирения и инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП (Рис. 19).

Рисунок 19. Корреляционная взаимосвязь концентрации адипонектина с уровнем ХС ЛПВП среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

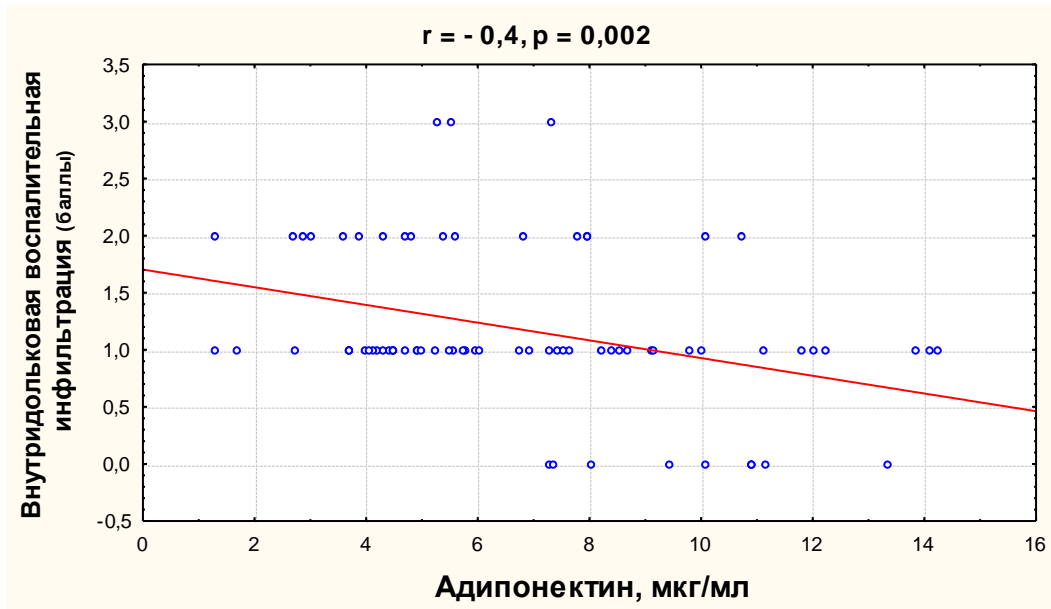


*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

При анализе взаимосвязей между адипонектином и морфологическими изменениями у обследованных пациентов с НАЖБП выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции уровня адипонектина с показателем, характеризующим степень стеатогепатита – ИГА ($r = - 0,56; p = 0,007$) и внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = - 0,35; p = 0,013$) (Рис. 20).

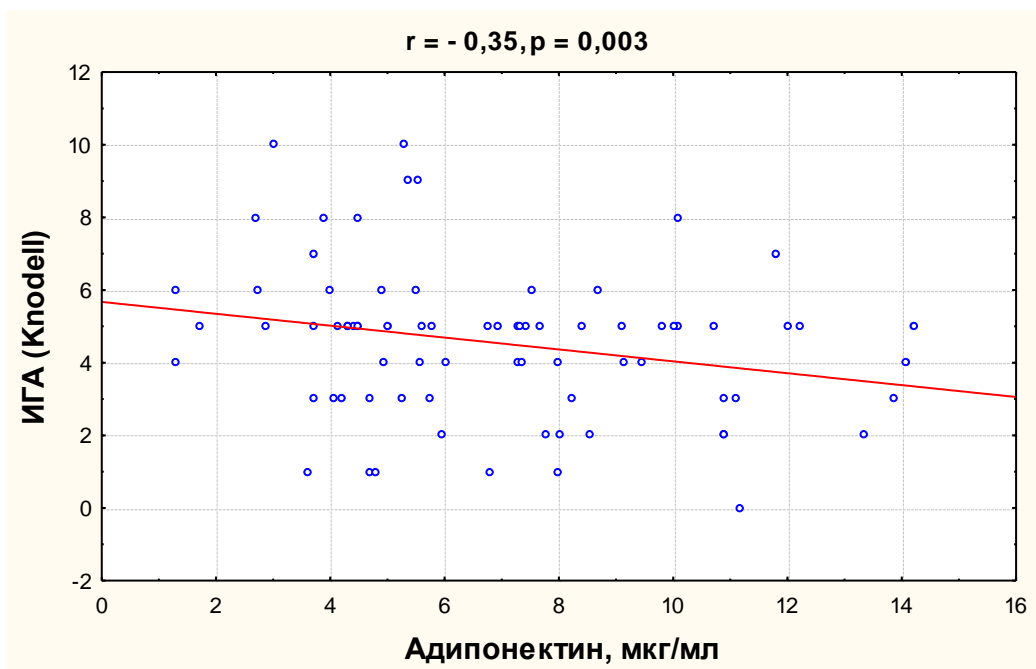
Рисунок 20. Корреляционные взаимосвязи концентрации адипонектина с выраженностью воспаления в печени среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

a) Корреляционная взаимосвязь концентрации адипонектина с внутридольковой воспалительной инфильтрацией



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

b) Корреляционная взаимосвязь концентрации адипонектина с ИГА (Knodell)



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

Значимых корреляций уровня адипонектина с выраженностью фиброза и стеатоза печени выявлено не было.

При изучении взаимосвязей между уровнем адипонектина и показателями хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и маркеров дисфункции эндотелия были выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции уровня адипонектина с концентрацией СРБ ($r = - 0,35$; $p = 0,003$), активностью ИАП-1 в плазме крови ($r = - 0,35$; $p = 0,001$), а также концентрацией Е-селектина ($r = - 0,35$; $p = 0,013$).

Нами было также проведено изучение взаимосвязи концентрации СРБ в сыворотке крови со всеми остальными изучаемыми параметрами. Были выявлены значимые положительные корреляции уровня СРБ со всеми антропометрическими показателями, концентрацией инсулина в сыворотке крови, индексом НОМА-IR, активностью ИАП-1, Е-селектином, а также отрицательные с концентрацией адипонектина (Табл. 11).

Таблица 11. Корреляционные зависимости концентрации С-реактивного белка с антропометрическими параметрами и изучаемыми маркерами среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

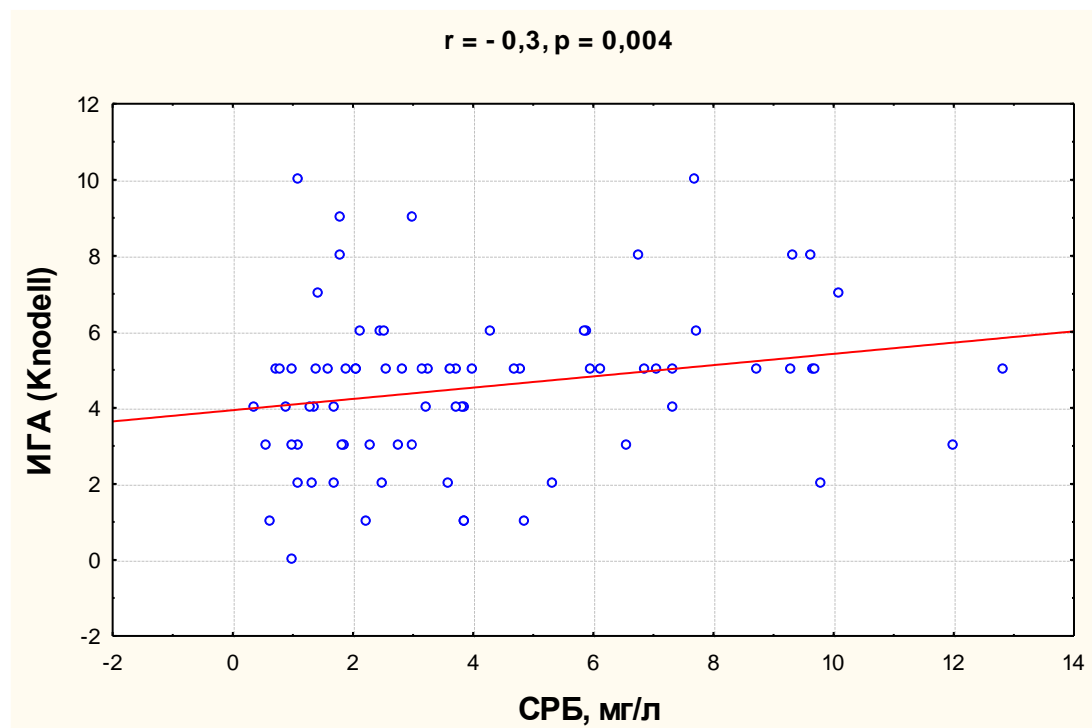
	Концентрация С-реактивного белка*
Масса тела	$r = 0,47$; $p = 0,0001$
ИМТ	$r = 0,5$; $p = 0,00004$
Окружность талии	$r = 0,48$; $p = 0,0003$
Концентрация инсулина	$r = 0,31$; $p = 0,0241$
НОМА-IR	$r = 0,35$; $p = 0,012$
Активный антиген ИАП-1	$r = 0,4$; $p = 0,001$
Концентрация Е-селектина	$r = 0,55$; $p = 0,0001$

Концентрация адипонектина	$r = -0,35; p = 0,003$
----------------------------------	------------------------

*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

При анализе взаимосвязей между концентрацией СРБ и морфологическими изменениями у обследованных пациентов с НАЖБП выявлена значимая умеренная положительная корреляция уровня СРБ с ИГА ($r = 0,3; p = 0,04$) (Рис. 21).

Рисунок 21. Корреляционная зависимость концентрации С-реактивного белка с индексом гистологической активности (ИГА) среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)



*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

Полученные данные еще раз убедительно свидетельствуют о сочетанном и взаимосвязанном развитии и усугублении провоспалительного состояния по мере прогрессирования ожирения, инсулинорезистентности и НАЖБП.

При анализе взаимосвязей показателей системы фибринолиза с другими изучаемыми параметрами, были выявлены значимые положительные корреляции активности ИАП-1 с антропометрическими параметрами,

показателями инсулинорезистентности, уровнем маркера воспаления СРБ, а также отрицательная с концентрацией адипонектина (Табл. 12).

Таблица 12. Корреляционные зависимости активности ИАП-1 с антропометрическими параметрами и изучаемыми маркерами среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

	Активный антиген ИАП-1*
Масса тела	$r = 0,32; p = 0,011$
ИМТ	$r = 0,36; p = 0,005$
Окружность талии	$r = 0,4; p = 0,001$
Концентрация инсулина	$r = 0,4; p = 0,002$
НОМА-IR	$r = 0,41; p = 0,0014$
Концентрация адипонектина	$r = 0,35; p = 0,01$
Концентрация С-реактивного белка	$r = 0,4; p = 0,001$

*- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена

Полученные данные свидетельствуют об ассоциированном развитии недостаточности фибринолиза (и, следовательно, протромбогенного состояния) и хронического воспалительного процесса по мере прогрессирования ожирения и взаимосвязанных с ним инсулинорезистентности.

Каких-либо статистически значимых взаимосвязей ИАП-1 с морфологическими изменениями в печени выявлено не было.

Нами было проведено изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия со всеми остальными изучаемыми параметрами. Были выявлены значимые положительные корреляции Е-селектина с антропометрическими показателями: уровень Е-селектина коррелировал с массой тела ($r = 0,3, p = 0,03$), ИМТ ($r = 0,3, p = 0,002$) и окружностью талии ($r = 0,35, p = 0,004$), что может свидетельствовать об усилении эндотелиальной дисфункции по мере увеличения выраженности ожирения, в том числе, абдоминального. Значимых

корреляций уровней эндотелина-1, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 с антропометрическими показателями выявлено не было.

Выявлены корреляции E-селектина и эндотелина-1 с показателями углеводного обмена. Уровень E-селектина значимо коррелировал с уровнем глюкозы на 120 мин ($r = 0,35$, $p = 0,003$), концентрацией инсулина в сыворотке крови ($r = 0,35$, $p = 0,01$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,4$, $p = 0,001$), а уровень эндотелина-1 коррелировал с уровнем глюкозы на 120 мин ($r = 0,4$, $p = 0,001$), что, возможно, может свидетельствовать об усилении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования инсулинорезистентности.

Значимых корреляций маркеров дисфункции эндотелия с параметрами липидного обмена выявлено не было.

Уровень E-селектина значимо положительно коррелировал с концентрацией СРБ ($r = 0,55$, $p = 0,0001$) и отрицательно с уровнем адипонектина в сыворотке крови ($r = - 0,35$, $p = 0,013$).

В нашем исследовании проведено изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с морфологическими изменениями в печени. Уровень E-селектина значимо умеренно коррелировал с внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = 0,35$, $p = 0,005$), ИГА ($r = 0,3$, $p = 0,003$) и выраженностью фиброза печени ($r = 0,3$, $p = 0,003$). Уровень ICAM-1 умеренно коррелировал с внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = 0,3$, $p = 0,02$), выраженностью фиброза печени ($r = 0,4$, $p = 0,001$) и ИФА ($r = 0,5$, $p < 0,0001$). Значимых корреляций эндотелина-1 и VCAM-1 с морфологическими изменениями в печени выявлено не было.

Суммируя результаты первого этапа работы, можно сделать вывод о том, что НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением характеризуется развитием целого комплекса кардиометаболических нарушений. При этом выявляемые метаболические нарушения являются ассоциированными с показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии, а также маркерами воспаления, что в совокупности может

увеличивать риск развития патологии сердечно-сосудистой системы и СД2 у данной категории больных и диктует необходимость более тщательного обследования больных ожирением и НАЖБП с целью раннего выявления и коррекции имеющихся кардиометаболических нарушений.

3.2. Результаты второго этапа работы.

На втором этапе работы было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование длительностью 12 месяцев, по изучению эффективности применения метформина для лечения НАЖБП и коррекции ассоциированных с ней метаболических нарушений, в сравнении с немедикаментозной терапией ожирения и НАЖБП. В исследование было включено 77 пациентов с НАЖБП в возрасте от 30 до 50 лет (45 [42,0; 47,0] лет).

Методом блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел пациенты с НАЖБП ($n = 77$) были разделены на две группы – основную и контрольную. В контрольной группе ($n = 37$) проводилась немедикаментозная терапия ожирения и НАЖБП: давались рекомендации по рациональному питанию с индивидуальным расчетом целевой калорийности суточного рациона и содержания жира в нем (в процентах от общей калорийности) (см. Приложение 1), кроме того, рекомендовалось расширение аэробных физических нагрузок.

В основной группе пациентов с НАЖБП ($n = 40$), наряду с аналогичной немедикаментозной терапией, назначался метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды).

Длительность лечения и наблюдения составила 12 месяцев, по истечении которых было проведено повторное обследование пациентов и сравнительный анализ эффективности проводимой терапии.

Из 77 человек, включенных в исследование, полностью курс лечения завершили все 77 пациентов. Подробная клинико-лабораторная

характеристика пациентов, включенных во второй этап исследования и прошедших его до конца, представлена в таблице 13.

Важно отметить, что сформированные группы пациентов не отличались по представленным в таблице всем признакам, что дало нам возможность проводить дальнейшие сравнения.

Таблица 13. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование и прошедших его до конца

Показатель Me [25; 75]	Основная группа (комбинированная терапия) (n = 40)	Контрольная группа (немедикаментозная терапия) (n = 37)	p*
Возраст	44,0 [41,0; 46,0]	43,0 [40,0; 45,0]	0,3690
Масса тела	92,0 [87,0; 105,0]	90,0 [80,0; 95,0]	0,0655
Окружность талии	104,0 [97,0; 110,5]	101,0 [94,0; 107,0]	0,1254
ИМТ	32,7 [29,7; 35,7]	31,3 [29,0; 34,3]	0,0718
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 160]	140 [130; 140]	0,1984
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [85; 100]	90 [80; 90]	0,2718
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,9; 7,0]	6,4 [5,9; 7,2]	0,8992
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	0,0977
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 [3,4; 4,5]	3,9 [3,6; 4,3]	0,6223
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,9]	2,3 [2,1; 2,6]	0,9555
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,5]	5,9 [5,4; 6,3]	0,1925

Глюкоза (120 мин ОГТТ), ммоль/л	7,4 [6,0; 9,1]	6,7 [5,9; 7,8]	0,1878
ИРИ, Ед/л	19,7 [16,1; 26,6]	17,9 [14,1; 24,2]	0,1174
НОМА-IR	5,3 [3,8; 7,4]	4,9 [3,0; 7,4]	0,1655
АЛТ, Ед/л	52,0 [38,6; 60,8]	38,0 [32,0; 57,4]	0,0681
АСТ, Ед/л	37,5 [31,0; 44,9]	28,0 [24,0; 38,0]	0,0602
ГГТЩ, Ед/л	48,6 [26,7; 99,0]	34,9 [26,0; 59,0]	0,2530
Адипонектин, мкг/мл	6,4 [4,6; 9,1]	5,7 [4,3; 8,5]	0,7418
СРБ, мг/л	2,5 [1,6; 5,4]	3,6 [2,1; 6,8]	0,2019
ИАП-1, нг/мл	94,4 [70,7; 108,4]	106,3 [90,7; 122,0]	0,144
Эндотелин, фмоль/мл	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 1,1]	0,2703
Е-селектин, нг/мл	88,5 [69,1; 115,6]	81,2 [59,8; 99,8]	0,3855
ICAM-1, нг/мл	365,9 [308,1; 396,7]	346,3 [300,7; 400,1]	0,5874
VCAM-1, нг/мл	1087,8 [801,3; 1281,1]	989,0 [770,7; 1203,9]	0,2324

*- значения *p* для *U*-теста Манна-Уитни, выделены статистически значимые различия

3.2.1. Результаты анализа эффективности применения комбинированной терапии для лечения НАЖБП и коррекции ассоциированных с ней метаболических нарушений

Пациенты с НАЖБП и абдоминальным ожирением, составившие основную терапевтическую группу ($n = 40$), наблюдались нами в течение 12 месяцев. В

этот период они соблюдали рекомендации по модификации образа жизни, а также получали медикаментозную терапию метформином. Титрация дозы метформина производилась в соответствии с современными рекомендациями: в течение первых 7-10 дней терапии назначалось по 500 мг метформина вечером после ужина, затем, при условии хорошей переносимости, доза постепенно увеличивалась на 500 мг каждые 7-10 дней до 1000 мг 2 раза в день после еды. В течение оставшегося периода лечения доза метформина не изменялась и составляла 2000 мг в сутки.

В целом переносимость метформина была хорошей, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) отмечались у 6 из 40 пациентов (15,0%) и носили транзиторный характер. Каких-либо иных побочных эффектов приема метформина, кроме диареи, за весь период терапии отмечено не было.

Динамика антропометрических показателей на фоне комбинированной терапии

Поскольку избыточное накопление жира, особенно в висцеральной области, является основополагающим фактором развития НАЖБП и кардиометаболических осложнений, центральное место в комплексном лечении больных с ожирением занимают мероприятия, направленные на снижение массы висцерального жира, что оказывает благоприятное влияние на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. В связи с этим мы старались мотивировать пациентов на необходимость соблюдения рекомендаций по рациональному гипокалорийному питанию с обязательным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, а также рекомендовали им регулярные ежедневные аэробные физические нагрузки длительностью не менее 30-40 минут.

В результате проведенного 12-месячного комбинированного лечения в основной группе пациентов отмечалось значимое снижение массы тела, ИМТ и окружности талии (Табл. 14, Рис. 22).

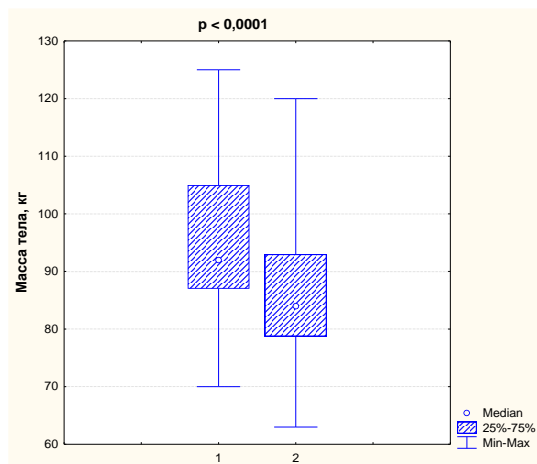
Таблица 14. Динамика антропометрических показателей в группе комбинированной терапии (n = 40)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p*
Масса тела, кг	92,0 [87,0; 105,0]	84,0 [78,8; 93]	<0,0001
ИМТ	32,7 [30; 35,7]	30,2 [27,9; 33,1]	<0,0001
Окружность талии, см	104 [97; 111,5]	96,5 [90; 102,5]	<0,0001

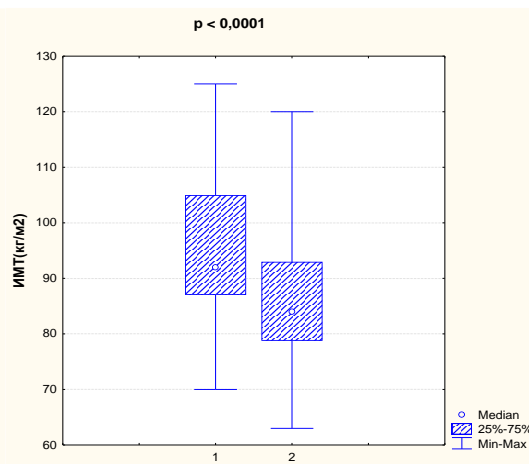
*- значение p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Рисунок 22. Динамика антропометрических показателей на фоне комбинированной терапии

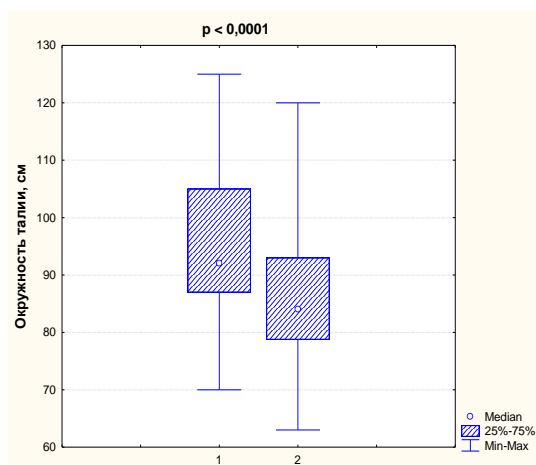
а) Динамика массы тела



б) Динамика ИМТ



с) Динамика окружности талии

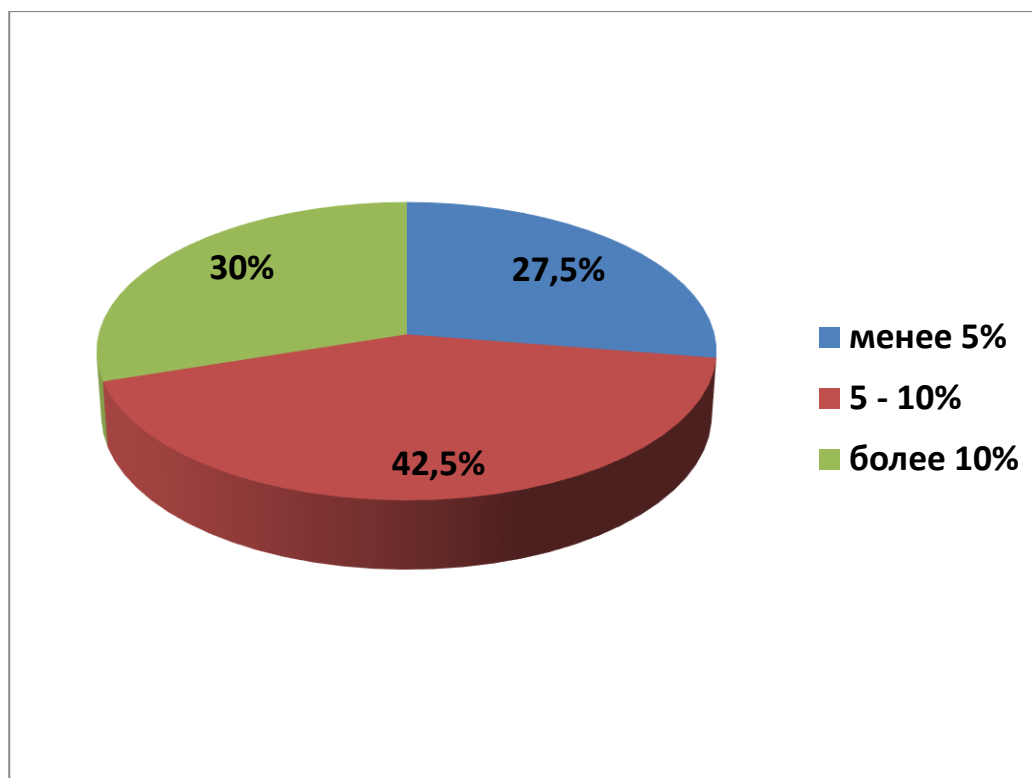


1 – До лечения

2 – После 12 месяцев комбинированной терапии

В целом за 12 месяцев терапии клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходной) достигло 29 пациентов (72,5%). Снижение массы тела более чем на 10% отмечалось у 12 пациентов (30,0%) (Рис. 23).

Рисунок 23. Распределение пациентов по снижению массы тела (в % от исходной) на фоне комбинированной терапии



Таким образом, комбинированная терапия, включающая в себя модификацию образа жизни и прием бигуанидов (метформина) в течение 12 месяцев, оказалась эффективной в отношении снижения массы тела, в том числе, снижения массы висцерального жира, о чем косвенно свидетельствовало значимое снижение ОТ на 7,5 см (7,1%).

Динамика лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии

Через 12 месяцев комбинированного лечения в целях оценки эффективности проводимой терапии было проведено повторное обследование пациентов с определением параметров стандартного ОГТТ, липидного спектра, АЛТ, АСТ, ГГТП, инсулина, в сыворотке крови, расчетом показателя инсулинорезистентности НОМА-IR, определения параметров хронического

сосудистого воспаления, фибринолиза и маркеров эндотелиальной дисфункции. В результате нами были выявлены положительные изменения со стороны целого ряда лабораторных показателей (Табл. 15).

Таблица 18. Динамика лабораторных показателей в группе комбинированной терапии (n = 40)

Показатель Ме [25; 75]	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p*
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,9; 7,0]	5,6 [5,3; 6,0]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,4]	1,3 [1,2; 1,5]	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 [3,4; 4,5]	3,3 [2,9; 3,9]	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,9]	1,8 [1,5; 2,0]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,5]	5,6 [5,1; 5,8]	<0,0001
Глюкоза (120 мин ОГТТ), ммоль/л	7,4 [6,0; 9,1]	6,2 [5,7; 7,5]	<0,0001
ИРИ, Ед/л	19,7 [16,1; 26,6]	15,6 [12,0; 19,9]	<0,0001
НОМА-IR	5,3 [3,8; 7,4]	3,6 [2,7; 5,1]	<0,0001
АЛТ, Ед/л	52,0 [38,6; 60,8]	35,4 [28,7; 44,1]	<0,0001
АСТ, Ед/л	37,5 [31,0; 44,9]	29,3 [21,8; 32,2]	<0,0001
ГГТП, Ед/л	48,6 [26,7; 99,0]	35,4 [23,0; 59,0]	<0,0001
Адипонектин, мкг/мл	6,4 [4,6; 9,1]	9,4 [6,8; 11,3]	<0,0001
СРБ, мг/л	2,5	1,9	<0,0001

	[1,6; 5,4]	[1,0; 2,9]	
ИАП-1, нг/мл	94,4 [70,7; 108,4]	83,0 [65,7; 100,4]	<0,0001
Эндотелин, фмоль/мл	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,0001
Е-селектин, нг/мл	88,5 [69,1; 115,6]	85,3 [63,3; 109,9]	<0,0001
ICAM-1, нг/мл	365,9 [308,1; 396,7]	342,1 [290,3; 394,9]	<0,0001
VCAM-1, нг/мл	1087,8 [801,3; 1281,1]	1000,0 [790,7; 1228,7]	<0,0001

*- значение *p* для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Наиболее значимые положительные изменения на фоне проводимой комбинированной терапии были выявлены со стороны показателей углеводного обмена: отмечалось значимое снижение гликемии натощак (на 9,7%) и на 120-й минуте ОГТТ (на 16,2%), концентрации инсулина в сыворотке крови (на 20,8%) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 32,1%). Эти изменения достаточно закономерны, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина.

При анализе взаимосвязей улучшений параметров углеводного обмена с изменением антропометрических показателей в ходе комбинированного лечения было показано, что между снижением гликемии натощак и на 120-й минуте ОГТТ, снижением концентрации инсулина в сыворотке крови и индексом НОМА-IR были выявлены значимые положительные ассоциации (Табл. 16). Таким образом, улучшения параметров углеводного обмена были положительно ассоциированы со снижением массы тела и массы висцерального жира (косвенно отражаемой величиной ОТ).

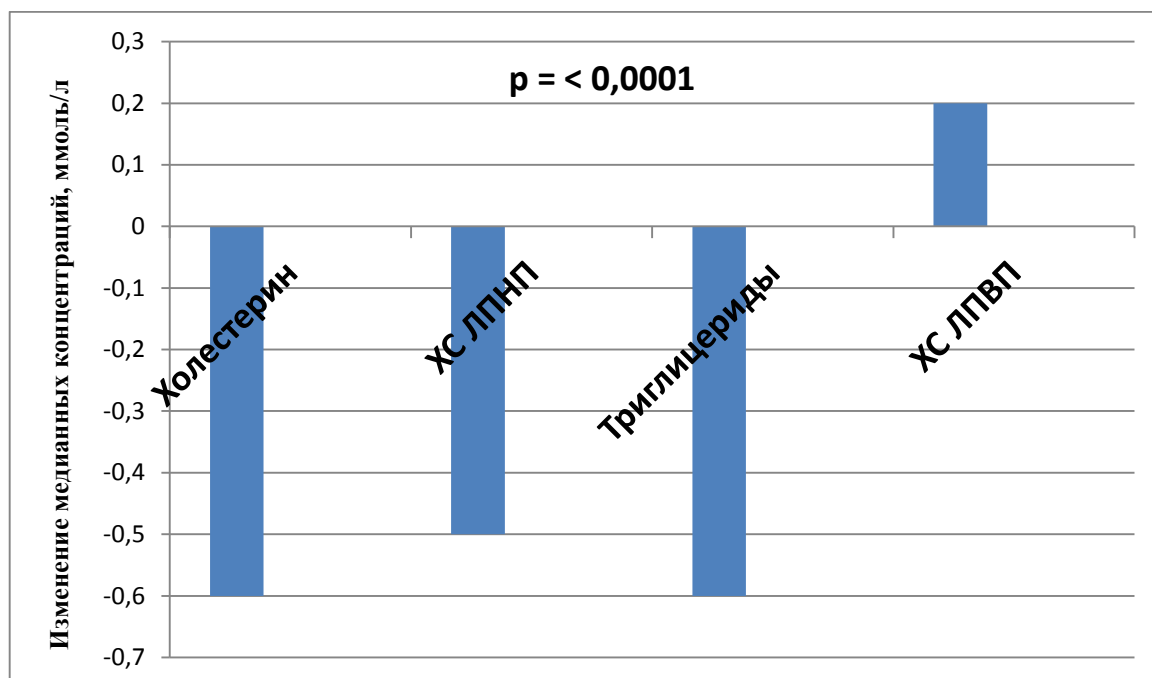
Таблица 16. Взаимосвязи изменений показателей углеводного обмена и антропометрических параметров на фоне комбинированной терапии

	Снижение массы тела	Снижение ИМТ	Снижение ОТ
Изменение концентрации глюкозы натощак	r = 0,34 p = 0,035	r = 0,36 p = 0,024	r = 0,29 p = 0,063
Изменение концентрации глюкозы на 120-й минуте ОГТТ	r = 0,51 p = 0,001	r = 0,48 p = 0,024	r = 0,56 p = 0,000
Изменение концентрации инсулина	r = 0,47 p = 0,004	r = 0,43 p = 0,006	r = 0,55 p = 0,000
Изменение НОМА-IR	r = 0,52 p = 0,0000	r = 0,51 p = 0,001	r = 0,61 p = 0,0000

**- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена, выделены статистически значимые взаимосвязи*

Помимо улучшения параметров углеводного обмена, комбинированная терапия в течение 1 года сопровождалась значимыми благоприятными изменениями со стороны липидного спектра крови (Рис. 24). В результате проведенного лечения медиана уровня общего холестерина снизилась на 0,6 ммоль/л (9,7%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,5 ммоль/л (13,2%; $p < 0,0001$), а триглицеридов – на 0,6 ммоль/л (25%; $p < 0,0001$). Кроме того, отмечалась тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП (медиана данного показателя повысилась на 0,2 ммоль/л (18,2%; $p < 0,0001$), данное изменение оказалось статистически значимым.

Рисунок 24. Изменение липидного спектра крови на фоне комбинированной терапии в течение 12 месяцев



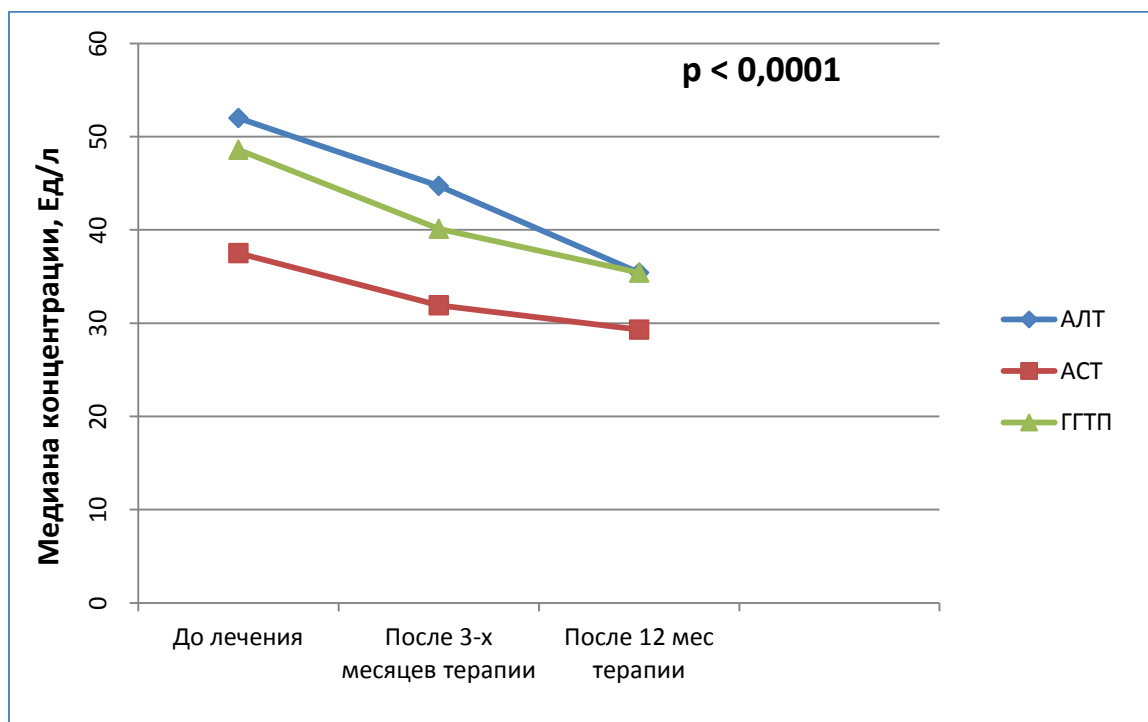
При проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшениями липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ выявлено не было. Также не было показано взаимосвязи данных изменений с улучшением параметров углеводного обмена, то есть положительный эффект терапии метформином в отношении липидного спектра крови был независим от снижения массы тела и основного (антигипергликемического) фармакологического эффекта метформина.

По истечении трех и 12 месяцев комбинированной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП было проведено исследование уровней печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Через 3 месяца терапии уровень АЛТ составил 44,7 [32,4; 53,8] Ед/л, АСТ – 31,9 [26,0; 38,6] Ед/л, ГГТП – 40,1 [21,2; 52,1] Ед/л.

По истечении 1 года комбинированной терапии отмечалось значимое снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови: медиана концентрации АЛТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%; $p < 0,0001$), медиана концентрации АСТ – на 8,2

Ед/л (21,9%; $p < 0,0001$), а медиана концентрации ГГТП – на 13,2 Ед/л (27,2%; $p < 0,0001$) (Рис. 25).

Рисунок 25. Снижение уровня трансаминаз печени на фоне комбинированной терапии в течение 12 месяцев



Важно отметить, что снижение уровней АЛТ и ГГТП было более значительным, чем снижение уровня АСТ в сыворотке крови, в результате чего отмечалось сокращение разницы между медианами концентраций АЛТ и АСТ, что может косвенно свидетельствовать о снижении выраженности неалкогольной жировой болезни печени на фоне приема метформина в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни.

В целом, через 3 месяца комбинированной терапии уровень АЛТ нормализовался у 22,5% пациентов с НАЖБП, АСТ – у 50%, ГГТП – у 27%; через 12 месяцев терапии уровень АЛТ нормализовался у 62,5%, АСТ – у 70%, ГГТП – у 27% обследованных.

При анализе взаимосвязей между антропометрическими и лабораторными изменениями на фоне лечения были выявлены значимые положительные ассоциации между снижением ГГТП и снижением массы тела

($r = 0,42$, $p = 0,006$), окружности талии ($r = 0,33$, $p = 0,037$) и ИМТ ($r = 0,39$, $p = 0,013$), а также умеренные корреляции снижения АЛТ с изменением массы тела ($r = 0,32$, $p = 0,014$) и ОТ ($r = 0,31$, $p = 0,032$), что может указывать на патогенетическую взаимосвязь состояния печени, при НАЖБП, с массой висцерального жира в организме.

Динамика уровня адипонектина на фоне комбинированной терапии

В соответствии с запланированным дизайном исследования, пациентам, прошедшим полный курс комбинированной терапии, был повторно определен уровень адипонектина в сыворотке крови. Нами были получены следующие данные: исходная концентрация адипонектина в группе комбинированной терапии ($n = 40$) составила 6,4 [4,6; 9,1] мкг/мл, а после 12 месяцев лечения – 9,4 [6,8; 11,3] мкг/мл (Рис. 26). Таким образом, отмечалось значимое повышение медианы концентрации адипонектина на 3,0 мкг/мл (46,9%; $p < 0,0001$).

При проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей между изменениями уровня адипонектина в крови и антропометрических параметров на фоне лечения выявлено не было, то есть повышение концентрации адипонектина не зависело от снижения массы тела, ИМТ и ОТ.

Изменение концентрации адипонектина не было значимо ассоциировано с изменением с другими показателями углеводного обмена – концентрацией глюкозы натощак и на 120-й минуте ОГТТ, уровнем инсулина натощак и показателем НОМА-IR.

Рисунок 26. Уровень адипонектина в сыворотке крови до и после 12 месяцев комбинированной терапии

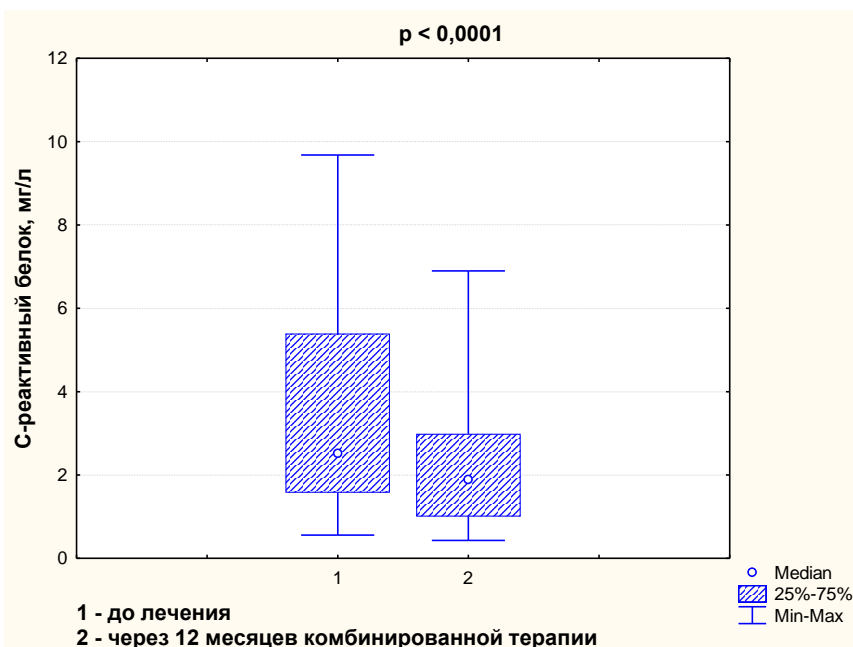


Динамика маркера системного воспаления (уровня С-реактивного белка) на фоне комбинированной терапии

Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови исходно и через 12 месяцев лечения был проанализирован у 40 пациентов из группы комбинированной терапии. По сравнению с исходной концентрацией этого маркера системного воспаления (4,98 [2,72; 11,95] мг/л), на фоне проведенного лечения отмечалось значимое снижение данного показателя на 48,6%, (концентрация СРБ после 12 месяцев терапии составила 2,56 [1,92; 6,76] мг/л ($p < 0,0001$)), свидетельствующее об уменьшении выраженности системного воспаления (Рис. 27). Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей между снижением уровня СРБ в крови и изменением антропометрических параметров выявлено не было, то есть снижение концентрации СРБ не зависело от уменьшения массы тела, ИМТ и ОТ. Также не было выявлено значимых ассоциаций снижения уровня СРБ с улучшениями углеводного обмена, то есть противовоспалительный эффект метформина

оказался независимым от его сахароснижающего и инсулин-сенситайзерного действия.

Рисунок 27. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови до и после курса комбинированной терапии

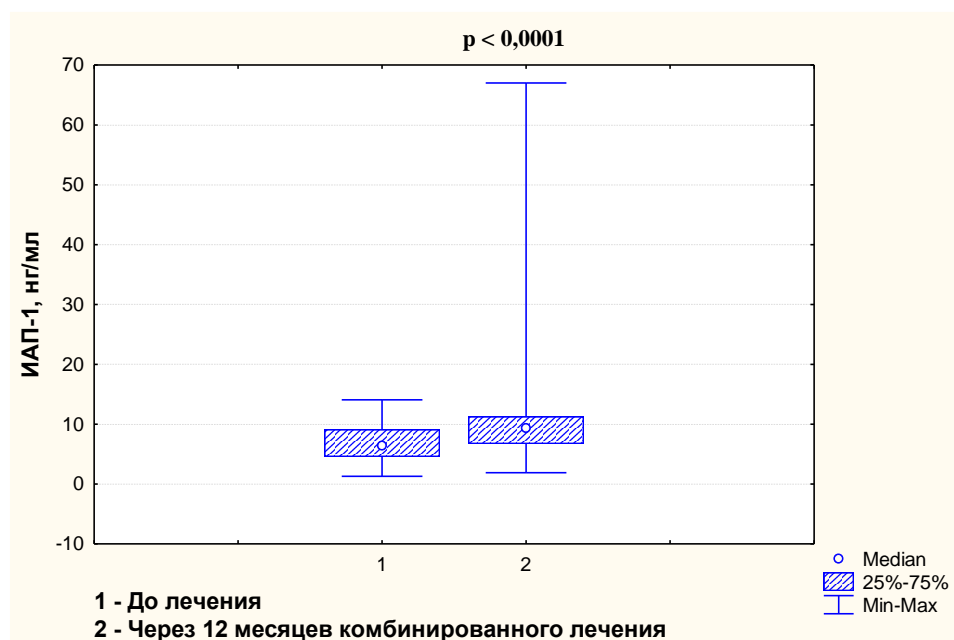


Динамика активности ИАП-1 крови на фоне комбинированной терапии

После 12 месяцев комбинированной терапии, в соответствии с запланированным дизайном, всем пациентам, полностью прошедшим курс лечения ($n = 40$), было проведено повторное исследование концентрации ИАП-1 в плазме крови. Уровень ИАП-1 исходно до лечения составил – 94,4 [70,7; 33,59] нг/мл, а через 12 месяцев терапии – 83,0 [65,7; 100,4] нг/мл ($p < 0,0001$).

Терапия метформином в течение 12 месяцев привела к снижению медианы данного показателя на 11,4 нг/мл (12,1%) ($p = 0,0005$), что свидетельствует об улучшении фибринолиза (Рис. 28).

Рисунок 28. Динамика активности ИАП-1 в плазме крови на фоне комбинированной терапии



Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 оказалось положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров: массы тела ($r = 0,5$, $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,49$, $p = 0,001$) и ИМТ ($r = 0,5$, $p = 0,001$), то есть положительные сдвиги фибринолиза, произошедшие на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично были опосредованы снижением массы жировой ткани в организме и, в особенности, висцеральной жировой ткани.

Так же выявлены значимые взаимосвязи снижения активности ИАП-1 с улучшением параметров углеводного обмена: снижением концентрации инсулина ($r = 0,46$, $p = 0,003$), концентрации глюкозы на 120-й минуте ОГТТ ($r = 0,37$, $p = 0,019$) и снижением индекса НОМА-IR ($r = 0,48$, $p = 0,002$).

Кроме того, снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ ($r = 0,44$; $p = 0,005$), что может свидетельствовать об ассоциированном улучшении фибринолиза и уменьшении системного воспаления на фоне комбинированной терапии.

Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции на фоне комбинированной терапии

После 12 месяцев комбинированной терапии, в соответствии с запланированным дизайном, всем пациентам, полностью прошедшим курс лечения ($n = 40$), было проведено повторное исследование маркеров эндотелиальной дисфункции. Результаты проведенного обследования представлены в таблице 17.

Таблица 17. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции в группе комбинированной терапии ($n = 40$)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p^*
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,0001
Е-селектин, нг/мл	88,5 [69,1; 115,6]	85,3 [63,3; 109,9]	<0,0001
ICAM-1, нг/мл	365,9 [308,1; 396,7]	342,1 [290,3; 394,9]	<0,0001
VCAM-1, нг/мл	1087,8 [801,3; 1281,1]	1000,0 [790,7; 1228,7]	<0,0001

*- значение p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Терапия метформином в течение 12 месяцев привела к значимому ($p < 0,0001$) снижению медиан эндотелина-1 на 0,1 фмоль/мл (20%), Е-селектина на 3,2 нг/мл (3,6%), ICAM-1 на 23,8 нг/мл (6,5%) и VCAM-1 на 87,8 нг/мл (8,1%), что свидетельствует об уменьшении дисфункции эндотелия на фоне проводимого комбинированного лечения.

Следует отметить, что изменение маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, Е-селектина и ICAM-1) было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела, ОТ и ИМТ), то есть улучшение функции эндотелия, произошедшее на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично было опосредовано снижением массы

жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани (Табл. 18).

Таблица 18. Взаимосвязи изменений маркеров эндотелиальной дисфункции и антропометрических параметров на фоне комбинированной терапии

	Снижение массы тела	Снижение ИМТ	Снижение ОТ
Изменение эндотелина-1	r = 0,47 p = 0,002	r = 0,53 p = 0,001	r = 0,45 p = 0,003
Изменение Е-селектина	r = 0,41 p = 0,008	r = 0,41 p = 0,008	r = 0,53 p = 0,001
Изменение ICAM-1	r = 0,35 p = 0,027	r = 0,39 p = 0,013	r = 0,35 p = 0,027

*- значение *p* и *r* (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена, выделены статистически значимые взаимосвязи

Выявлены взаимосвязи снижения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, Е-селектина и ICAM-1) с улучшением параметров углеводного обмена (Табл. 19).

Таблица 19. Взаимосвязи изменений маркеров эндотелиальной дисфункции и параметров углеводного обмена на фоне комбинированной терапии

	Снижение концентрации глюкозы натощак	Снижение концентрации глюкозы на 120-й минуте ОГТТ	Снижение концентрации инсулина	Снижение НОМА-IR
Изменение эндотелина-1	r = 0,17 p = 0,306	r = 0,31 p = 0,049	r = 0,34 p = 0,034	r = 0,32 p = 0,045
Изменение Е-селектина	r = - 0,01 p = 0,977	r = 0,25 p = 0,123	r = 0,67 p = 0,001	r = 0,63 p = 0,001
Изменение ICAM-1	r = 0,05 p = 0,779	r = 0,2 p = 0,206	r = 0,27 p = 0,098	r = 0,41 p = 0,008

*- значение *p* и *r* (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена, выделены статистически значимые взаимосвязи

Кроме того, снижение маркеров дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ и активности

ИАП-1, что может свидетельствовать об ассоциированном уменьшении хронического сосудистого воспаления и улучшении фибринолиза на фоне комбинированной терапии (Табл. 20).

Таблица 20. Взаимосвязи изменений маркеров эндотелиальной дисфункции с СРБ и ИАП-1

	Изменение СРБ	Изменение ИАП-1
Изменение эндотелина-1	r = 0,41 p = 0,009	r = 0,41 p = 0,008
Изменение E-селектина	r = 0,5 p = 0,001	r = 0,35 p = 0,029
Изменение ICAM-1	r = 0,34 p = 0,032	r = 0,46 p = 0,003

**- значение p и r (коэффициента корреляции) для метода ранговой корреляции Спирмена, выделены статистически значимые взаимосвязи*

Таким образом, на основании проведенного анализа результатов комбинированной терапии с использованием метформина, можно сделать заключение о том, что данная терапия является эффективной в отношении снижения массы тела, улучшения параметров липидного, углеводного обмена, состояния печени, а также коррекции ассоциированных с НАЖБП провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина), недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1) и снижении дисфункции эндотелия.

3.2.2. Влияние немедикаментозной терапии на биохимические и гормональные показатели у больных абдоминальным ожирением и НАЖБП

Пациенты с НАЖБП и абдоминальным ожирением, составившие контрольную терапевтическую группу (n = 37), в течение 12 месяцев соблюдали рекомендации по модификации образа жизни (рациональное гипокалорийное питание с обязательным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, а также регулярные аэробные физические

нагрузки длительностью не менее 40-60 минут), а затем были обследованы по тому же плану, что и пациенты основной терапевтической группы.

Динамика антропометрических показателей на фоне немедикаментозной терапии

В результате проведенного 12-месячного немедикаментозного лечения в контрольной группе пациенток отмечалось значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ (Табл. 21, рис. 29).

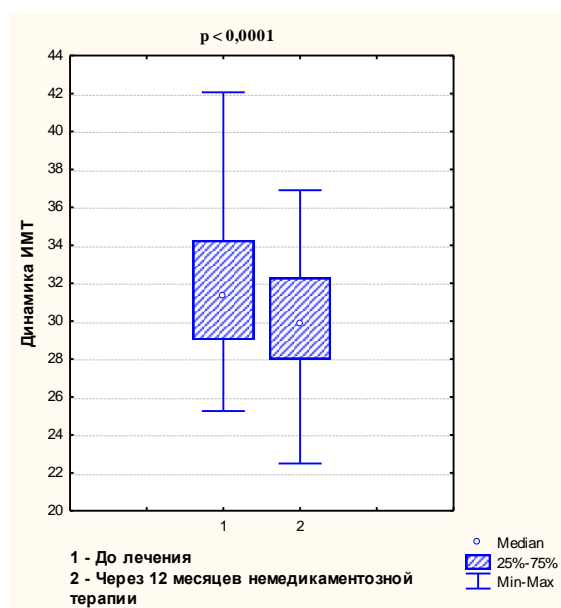
Таблица 21. Динамика антропометрических показателей в группе немедикаментозной терапии (n = 37)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p*
Масса тела, кг	90,0 [80,0; 95,0]	82,0 [78,0; 90,5]	<0,0001
ИМТ	31,3 [29,2; 34,3]	29,9 [28,0; 32,3]	<0,0001
Окружность талии, см	101,0 [94,0; 107,0]	95,5 [90,0; 103,0]	<0,0001

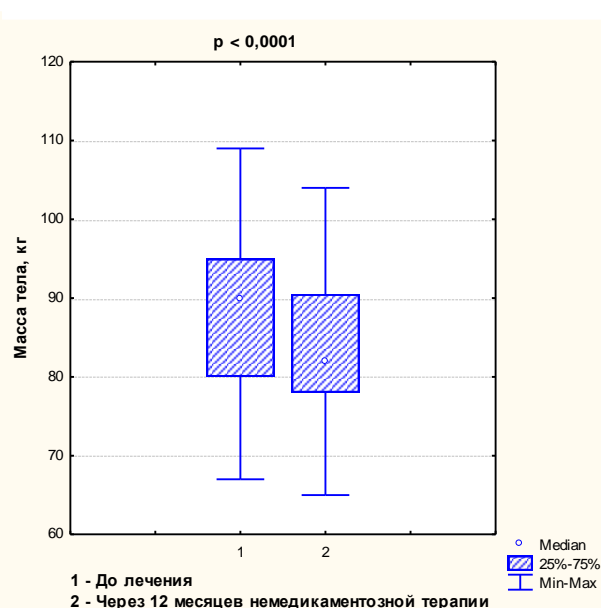
*- значение p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Рисунок 29. Динамика антропометрических показателей на фоне немедикаментозной терапии

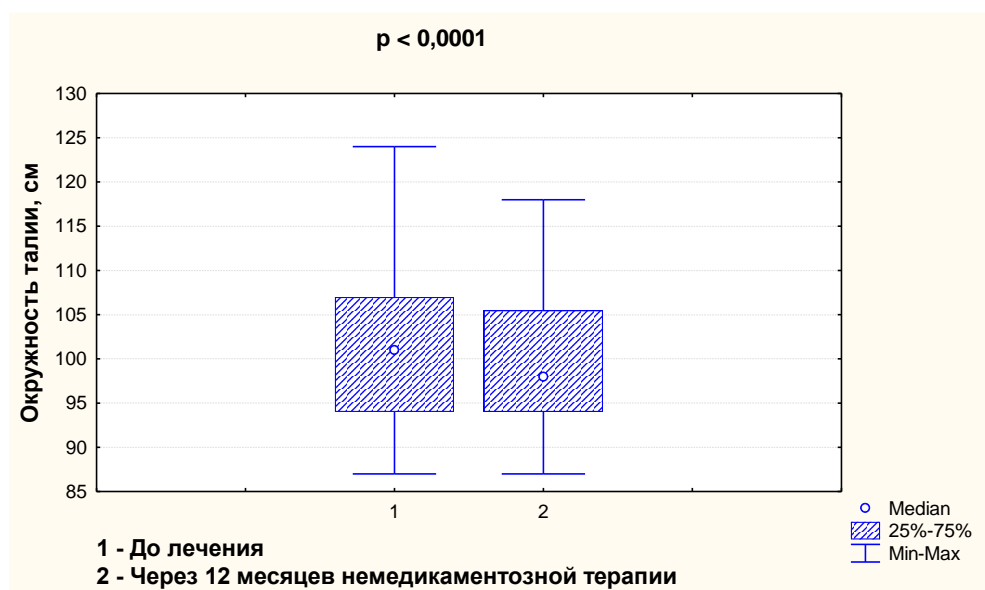
а) Динамика массы тела



б) Динамика ИМТ



с) Динамика окружности талии



В целом, за 12 месяцев терапии клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходной) достигло 14 пациентов (37,8%); при этом снижение массы тела на 5-10% от исходной отмечалось – у 9 пациентов (24,3%), более чем на 10% снизили массу тела 6 пациентов (16,2%). 22 пациента (59,5%) похудели на <5% от исходной массы тела.

Таким образом, проводимая немедикаментозная терапия в целом была эффективной для снижения массы тела, ИМТ и окружности талии.

Динамика лабораторных показателей на фоне немедикаментозной терапии

Через 12 месяцев немедикаментозного лечения в целях оценки эффективности проводимой терапии было проведено повторное обследование пациентов по тому же плану, что и в основной терапевтической группе. Результаты лабораторного обследования пациентов до и после лечения представлены в таблице 22.

Таблица 22. Динамика лабораторных показателей в группе немедикаментозной терапии (n = 37)

Показатель Ме [25; 75]	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p*
ОХС, ммоль/л	6,4 [5,9; 7,2]	6,0 [5,7; 6,6]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	<0,0699
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,6; 4,3]	3,6 [3,3; 4,1]	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	2,3 [2,1; 2,6]	2,0 [1,8; 2,4]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4; 6,3]	5,7 [5,4; 6,0]	0,0034
Глюкоза (120 мин ОГТТ), ммоль/л	6,7 [5,9; 7,8]	6,2 [5,5; 7,6]	0,0025
ИРИ, Ед/л	17,9 [14,1; 24,2]	15,1 [11,5; 20,8]	0,0536
НОМА-IR	4,9 [3,0; 7,4]	3,9 [2,8; 5,4]	0,0375
АЛТ, Ед/л	38,0 [32,0; 57,4]	35,5 [29,0; 47,0]	<0,0001
АСТ, Ед/л	28,0 [24,0; 38,0]	24,5 [21,5; 31,4]	<0,0001
ГГТП, Ед/л	34,9 [26,0; 59,0]	30,0 [23,0; 50,3]	0,0002
Адипонектин, мкг/мл	5,7 [4,3; 8,5]	6,5 [4,3; 9,2]	0,051
СРБ, мг/л	3,6 [2,1; 6,8]	3,3 [2,3; 6,0]	0,008
ИАП-1, нг/мл	106,3 [90,7; 122,0]	108,5 [90,0; 121,5]	0,6002
Эндотелин, фмоль/л	0,5 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,3]	0,8314
Е-селектин, нг/мл	81,2 [59,8; 99,8]	82,9 [58,8; 102,9]	0,6505
ICAM-1, нг/мл	346,3 [300,7; 400,1]	347,7 [284,7; 400,6]	0,9932
VCAM-1, нг/мл	989,0 [770,7; 1203,9]	1000,2 [798,3; 1255,6]	0,6629

*- значение p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

Как видно из таблицы, через 1 год немедикаментозного лечения, выявлены значимые положительные изменения со стороны углеводного обмена. В результате проведенного лечения медиана уровня глюкозы натощак снизилась на 0,2 ммоль/л (3,4%; p = 0,0034), глюкозы на 120 мин ОГТТ – на

0,5 ммоль/л (7,5%; $p = 0,0025$), а индекса НОМА-IR – на 1,0 (20,4%; $p = 0,0375$). На фоне немедикаментозной терапии отмечалось статистически незначимое ($p = 0,0536$) снижение концентрации инсулина в сыворотке крови на 2,8 Ед/л.

Немедикаментозная терапия в течение 1 года сопровождалась значимыми благоприятными изменениями со стороны липидного спектра крови. В результате проведенного лечения медиана уровня общего холестерина снизилась на 0,4 ммоль/л (6,3%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,3 ммоль/л (7,7%; $p < 0,0001$), а триглицеридов – на 0,3 ммоль/л (13,0%; $p < 0,0001$). На фоне немедикаментозной терапии уровень ХС ЛПВП не изменился ($p = 0,0699$).

При проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшениями холестерина и ХС ЛПНП со снижением массы тела, ИМТ и ОТ выявлено не было. Выявлены значимые умеренные положительные корреляции между улучшением триглицеридов и антропометрическими параметрами: снижением МТ ($r = 0,72$, $p < 0,0001$), ИМТ ($r = 0,7$, $p < 0,0001$) и ОТ ($r = 0,64$, $p < 0,0001$).

Динамика печеночных трансаминаз на фоне немедикаментозной терапии

После 12 месяцев немедикаментозного лечения всем пациентам, полностью прошедшим курс лечения ($n = 37$), было проведено повторное исследование уровней печеночных трансаминаз, по результатам которого отмечалось значимое снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

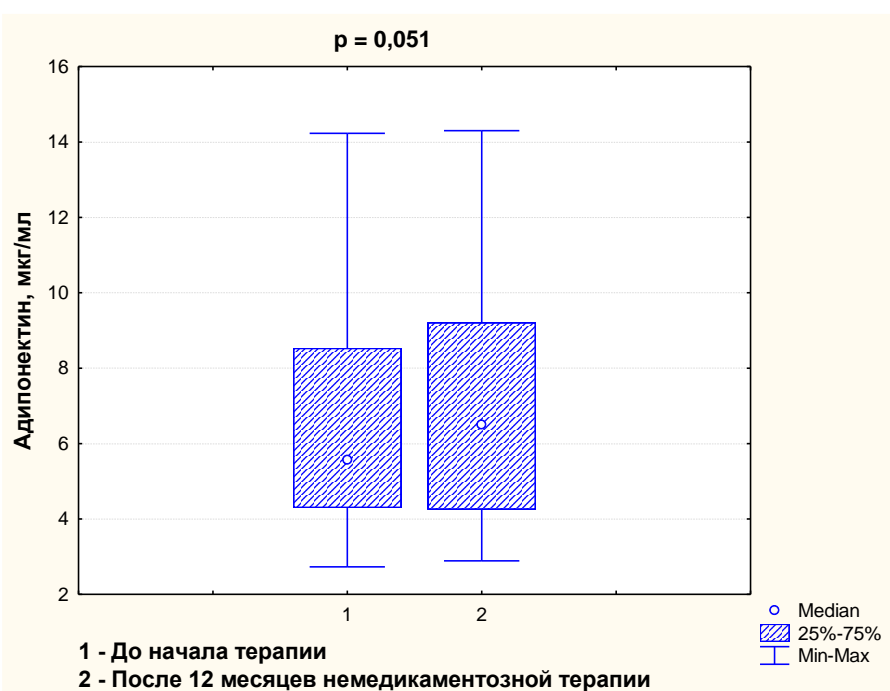
Через 12 месяцев немедикаментозной терапии медиана концентрации АЛТ снизилась на 2,5 Ед/л (6,6%), АСТ – на 3,5 Ед/л (12,5%), ГГТП – на 4,9 Ед/л (14,0%). Нормализация АЛТ через 12 месяцев немедикаментозного лечения отмечена у 37,8%, АСТ – 53,0%, а ГГТП – у 16,8% обследованных.

При анализе взаимосвязей между антропометрическими и изменениями показателей трансаминаз выявлены некоторые значимые положительные корреляции АЛТ с уменьшением ОТ ($r = 0,4$, $p = 0,017$) и АСТ со снижением массы тела ($r = 0,35$, $p = 0,034$) и ОТ ($r = 0,38$, $p = 0,024$).

Динамика уровня адипонектина на фоне немедикаментозной терапии

Исходный уровень адипонектина в сыворотке крови пациентов контрольной терапевтической группы ($n = 37$) составлял 5,7 [4,3; 8,5] мкг/мл. По истечении 12 месяцев немедикаментозного лечения нами было проведено повторное определение данного показателя, который составил 6,5 [4,3; 9,2] мкг/мл (Рис. 30). Таким образом, была выявлена тенденция к повышению концентрации адипонектина в крови (медиана этого параметра выросла на 14,0%), однако при статистическом анализе данные изменения оказались незначимыми ($p = 0,051$).

Рисунок 30. Уровень адипонектина в сыворотке крови до и после 12 месяцев немедикаментозной терапии

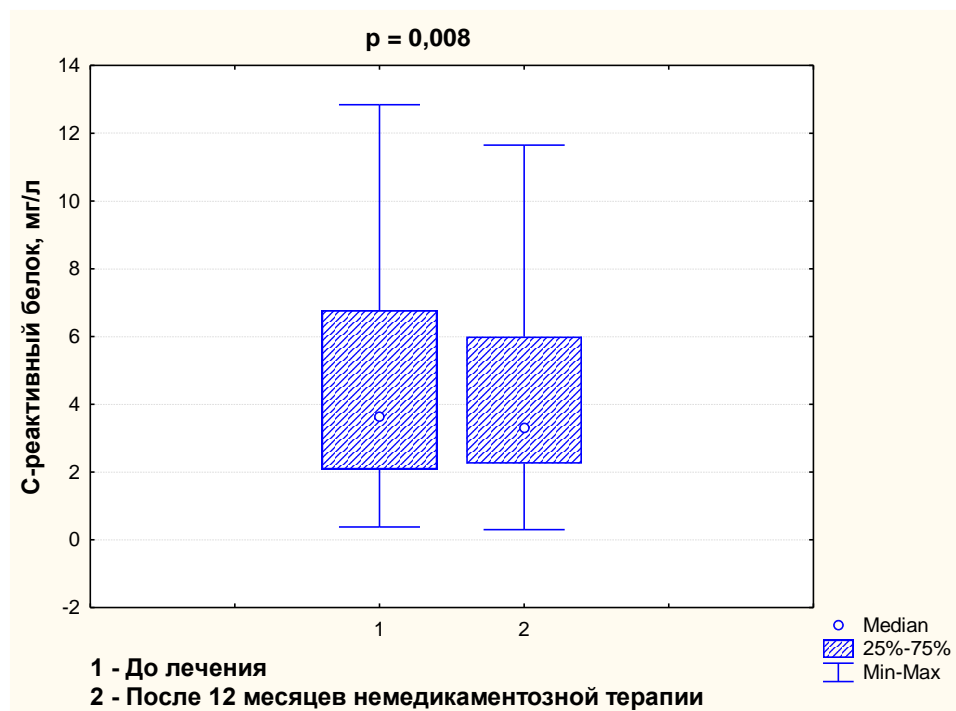


Динамика маркеров системного воспаления (уровня С-реактивного белка) на фоне немедикаментозной терапии

Для более углубленного изучения противовоспалительной эффективности проводимой немедикаментозной терапии нами была проанализирована динамика концентрации СРБ в контрольной группе пациентов. Исходно уровень СРБ в сыворотке крови составил 3,6 [2,1; 6,8] мг/л, а через 12 месяцев

лечения – 3,3 [2,3; 6,0] мг/л. Таким образом, медиана концентрации СРБ в крови снизилась на 8,3% ($p = 0,008$) (Рис. 31).

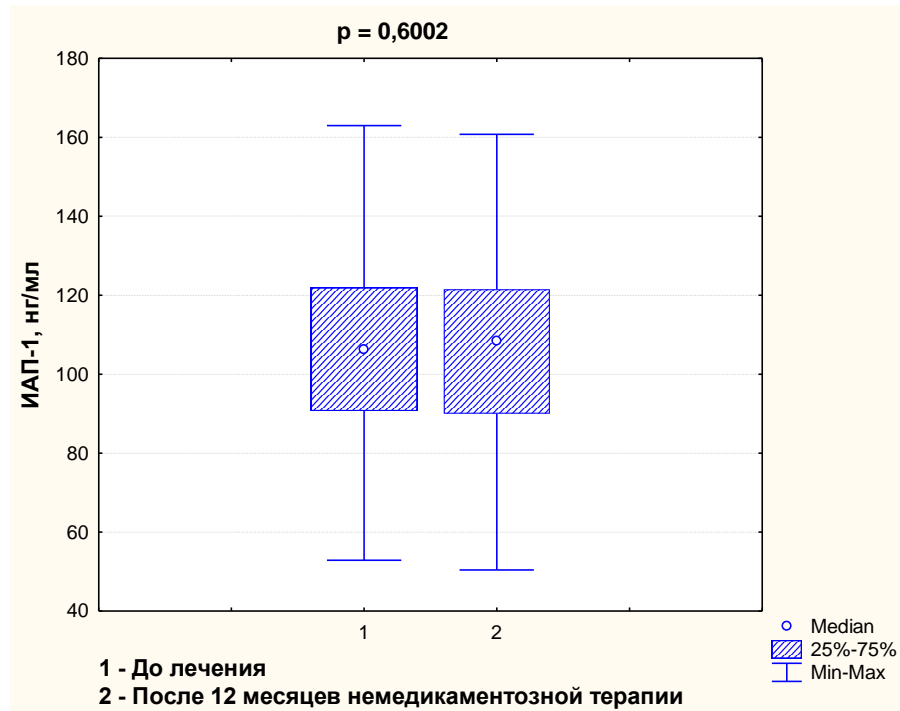
Рисунок 31. Динамика концентрации СРБ на фоне немедикаментозной терапии



Динамика ИАП-1 на фоне немедикаментозной терапии

После 12 месяцев немедикаментозной терапии, в соответствии с запланированным дизайном, всем пациентам, полностью прошедшим курс лечения ($n = 37$), было проведено повторное исследование концентрации ИАП-1. Значимых положительных изменений со стороны активности ИАП-1 на фоне проведения курса немедикаментозной терапии выявлено не было: исходно уровень ИАП-1 составил 106,3, [90,7; 122,0] нг/мл, через 12 месяцев немедикаментозной терапии – 108,5, [90,0; 121,5], $p = 0,6002$ (Рис. 32). Более того, отмечалась тенденция к незначительному повышению активности ИАП-1 в плазме крови (медиана данного показателя увеличилась на 2,2 нг/мл). Возможно, что данные сдвиги носят патофизиологический характер и отражают ухудшение системы фибринолиза на фоне прогрессирования НАЖБП.

Рисунок 32. Динамика активности ИАП-1 в плазме крови на фоне немедикаментозной терапии



Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции на фоне немедикаментозной терапии

После 12 месяцев немедикаментозной терапии, в соответствии с запланированным дизайном, всем пациентам, полностью прошедшим курс лечения ($n = 37$), было проведено повторное исследование маркеров эндотелиальной дисфункции. Результаты проведенного обследования представлены в таблице 23.

Таблица 23. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции в группе немедикаментозной терапии ($n = 40$)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	p^*
Эндотелин, фмоль/мл	0,5 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,3]	0,8314
Е-селектин, нг/мл	81,2 [59,8; 99,8]	82,9 [58,8; 102,9]	0,6505
ICAM-1, нг/мл	346,3 [300,7; 400,1]	347,7 [284,7; 400,6]	0,9932

VCAM-1, нг/мл	989,0 [770,7; 1203,9]	1000,2 [798,3; 1255,6]	0,6629
----------------------	--------------------------	---------------------------	--------

**- значение p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия*

Немедикаментозная терапия в течение 12 месяцев не привела к значимому снижению показателей эндотелиальной дисфункции ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о выраженном и значимом прогрессировании дисфункции эндотелия.

Таким образом, анализируя полученные результаты в контрольной терапевтической группе пациентов, можно сделать заключение об эффективности немедикаментозной терапии в отношении улучшения антропометрических показателей (массы тела, ИМТ, ОТ), отражающих выраженность ожирения, в том числе, висцерального накопления жира (ОТ). Тем не менее, необходимо констатировать, что указанная терапия оказалась неэффективной для коррекции провоспалительных и прокоагулянтных сдвигов, которые были выявлены у наблюдавшихся нами пациентов.

3.2.3. Сравнительный анализ эффективности терапии метформином в комбинации с модификацией образа жизни и немедикаментозной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП

В соответствии с поставленными задачами исследования, нами было проведено пошаговое сравнение результатов 12-ти месячного курса лечения в двух сформированных нами группах пациентов – основной и контрольной.

Сравнение динамики антропометрических показателей

По прошествии 1 года лечения в обеих группах наблюдалось значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Тем не менее, обращает на себя внимание значимо более выраженный положительный эффект терапии, включающей прием метформина, по отношению к данным показателям. Так, в группе комбинированной терапии медиана снижения массы тела составила 6,3 кг (6,5%), ИМТ – 2,3 (6,5%), а ОТ – 6 см (2,2%). В группе немедикаментозной

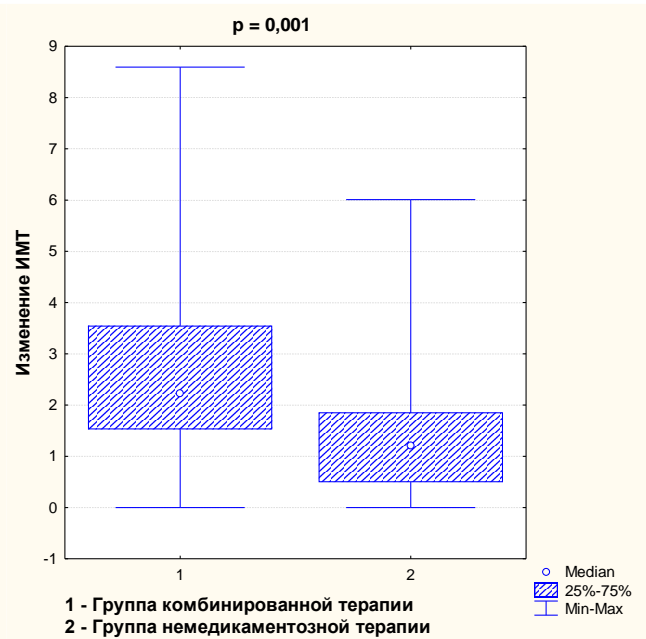
терапии соответствующие медианы составили 3,0 кг (3,8%), 1,2 (3,9%) и 4,0 см (1,3%) (рис. 33).

Рисунок 33. Сравнительный анализ динамики антропометрических параметров в основной (n = 40) и контрольной (n = 37) терапевтических группах

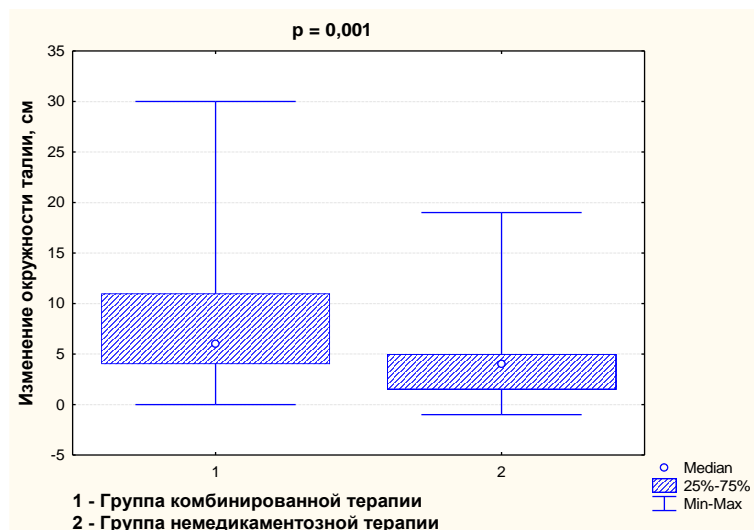
a) Изменение массы тела



b) Изменение ИМТ



c) Изменение окружности талии



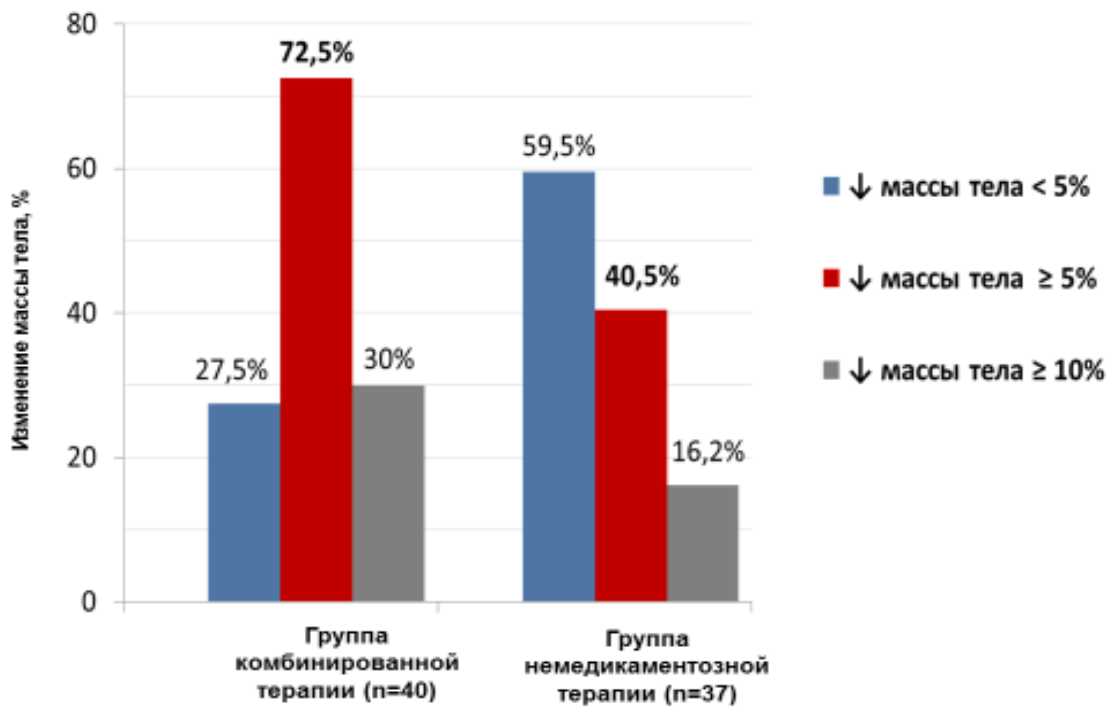
*- значение p для U -теста Манна-Уитни

Кроме того, группы различались по распределению пациентов, достигших разной степени снижения массы тела (Таб. 24, рис. 34). Анализ данного распределения также четко указывает на гораздо большую эффективность комбинированной терапии в лечении ожирения.

Таблица 24. Распределение групп пациентов по степени снижения МТ (%) от исходного показателя в конце терапии

Снижение массы тела	Группа медикаментозного лечения (n=40)	Группа немедикаментозного лечения (n=37)
Менее 5%	11 (27,5%)	22 (59,5%)
5 – 10 %	17 (42,5%)	9 (24,3%)
Более 10%	12 (30,0%)	6 (16,2%)

Рисунок 34. Распределение пациентов по степени снижения массы тела в основной (n = 40) и контрольной (n = 37) терапевтических группах

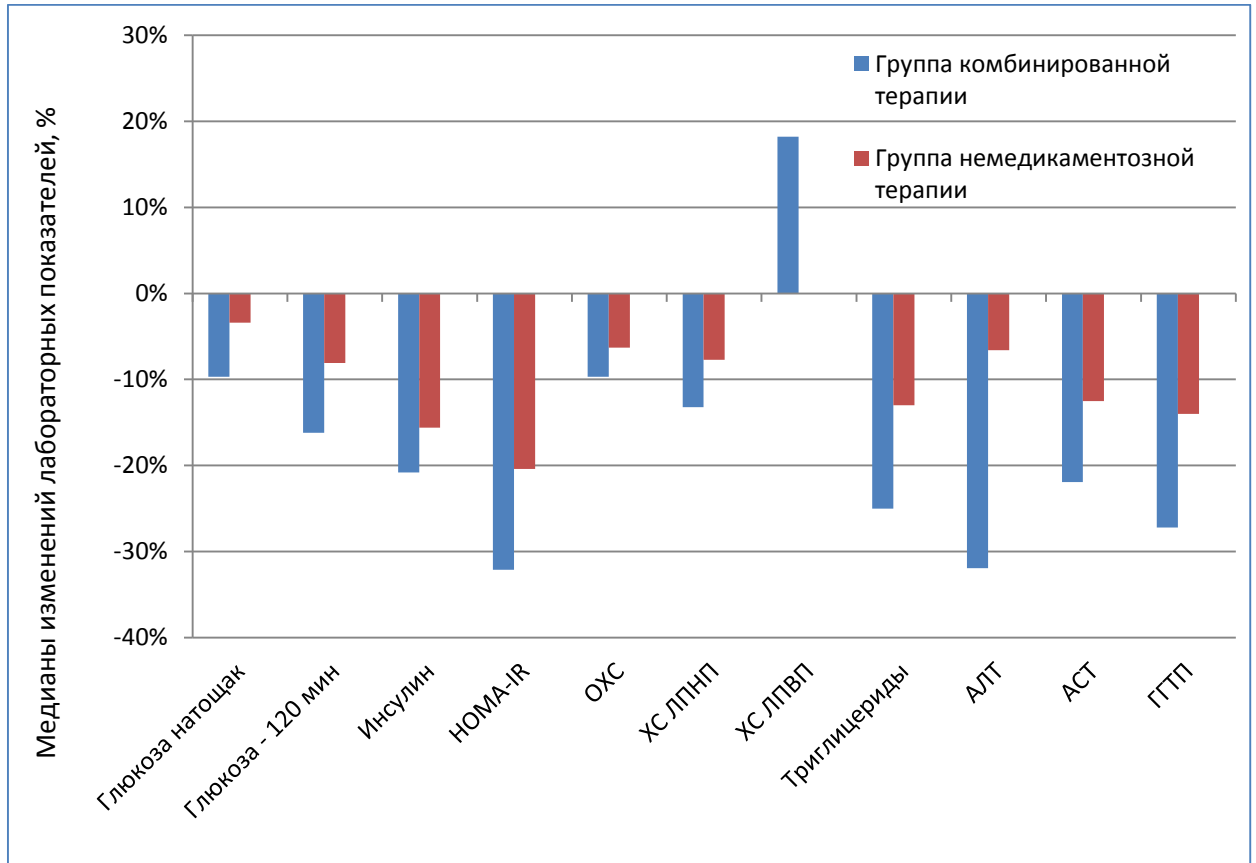


Таким образом, комбинированная терапия, включавшая в себя мероприятия по модификации образа жизни и прием метформина в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев, оказалась значимо более эффективной для снижения массы тела и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимо большее уменьшение ОТ), по сравнению с немедикаментозным лечением (рациональное питание и физические нагрузки) в течение того же периода.

Сравнение динамики лабораторных показателей

Как было подробно описано, по истечении 12 месяцев отмечалось улучшение параметров липидного, углеводного обмена, а также состояния печени в обеих группах, однако в группе комбинированной терапии с приемом метформина в дозе 2000 мг в сутки данные изменения были более значимыми. В отличие от основной терапевтической группы, в контрольной группе через 12 месяцев немедикаментозного лечения не отмечено повышение ХС ЛПВП. Наглядно сравнительный анализ динамики лабораторных показателей в двух группах исследования представлен на рисунке 35.

Рисунок 35. Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей в группе комбинированной терапии (n = 40) и группе немедикаментозной терапии (n = 37)

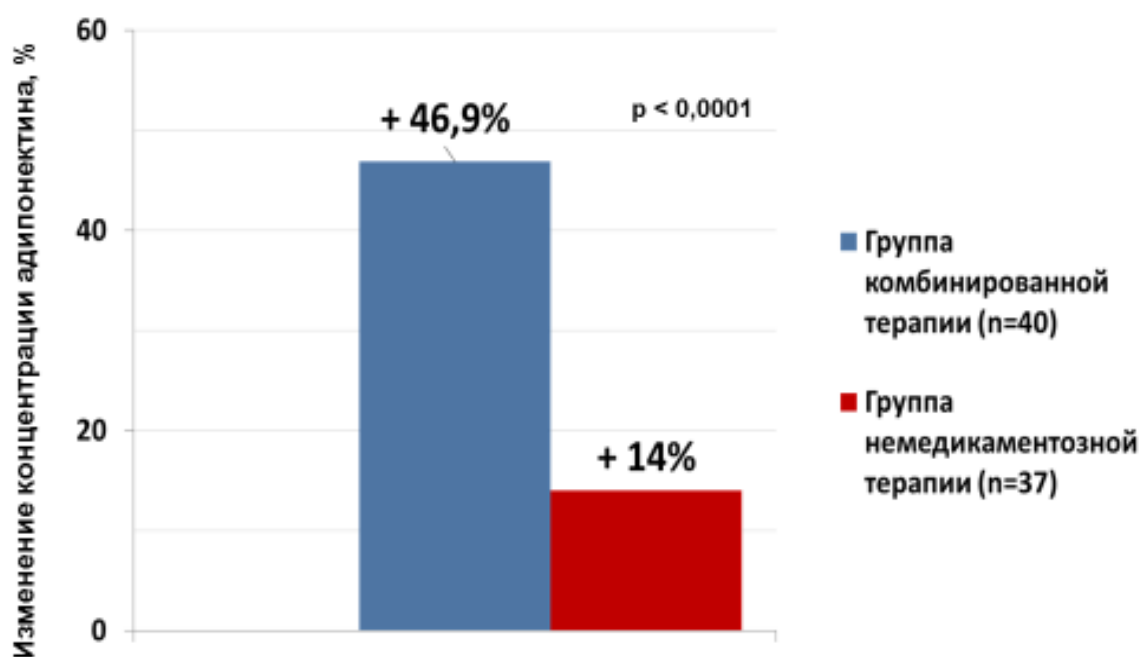


На основании анализа биохимических параметров в двух группах пациентов, можно сделать заключение о том, что терапия бигуанидами в комбинации с модификацией образа жизни, в отличие от немедикаментозного лечения, эффективна для профилактики прогрессирования инсулинорезистентности, являющейся патогенетической основой НАЖБП и ее осложнений, а также для коррекции уже имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением и НАЖБП.

Сравнение динамики уровня адипонектина

Через 12 месяцев лечения в основной терапевтической группе (комбинированной терапии) было выявлено значимое повышение концентрации единственного протективного адипоцитокина – адипонектина в сыворотке крови ($p < 0,0001$). В контрольной группе пациенток значимого изменения этого показателя отмечено не было, хотя имелась тенденция к его повышению (Рис. 36).

Рисунок 36. Сравнительный анализ динамики уровня адипонектина в группе комбинированной терапии (n = 40) и группе немедикаментозной терапии (n = 37)



Сравнение динамики уровня С-реактивного белка и ИАП-1

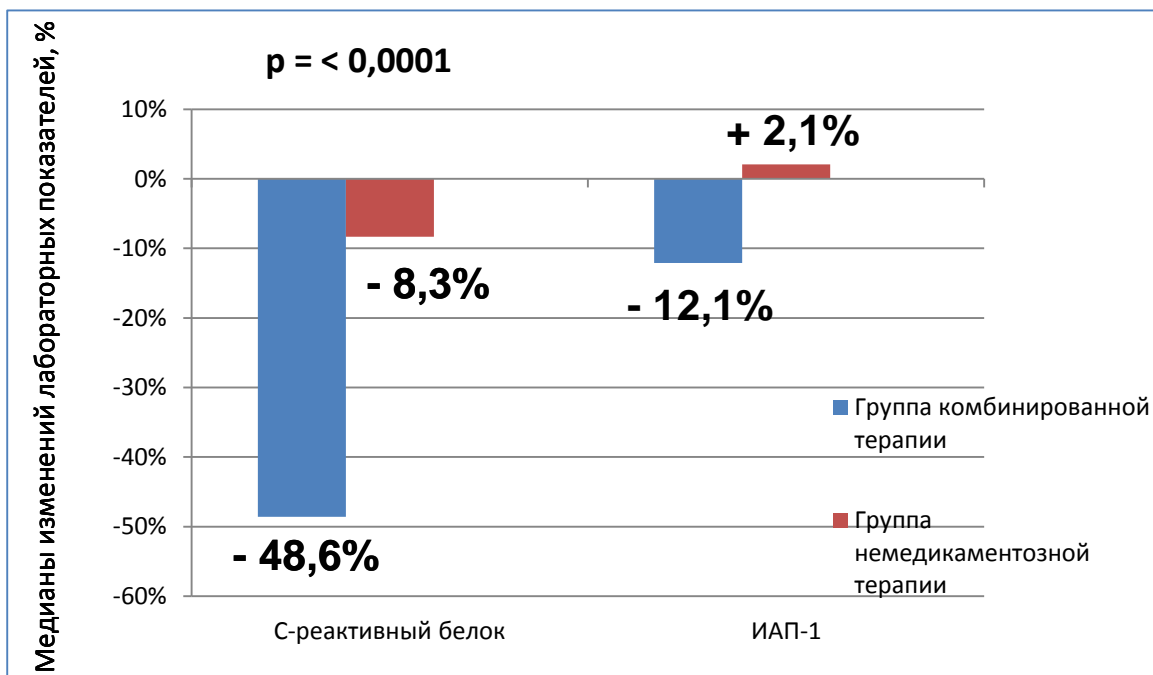
В группе комбинированной терапии по истечении 12 месяцев лечения отмечалось значимое снижение концентрации СРБ на 48,6% ($p < 0,0001$), свидетельствующее об уменьшении выраженности воспалительного процесса, ассоциированного с абдоминальным ожирением. С другой стороны, в группе

немедикаментозной терапии также выявлено значимое снижение медианы этого показателя на 8,3% ($p = 0,008$), однако при сравнении, в группе комбинированной терапии данные изменения были более значимыми.

По истечении 1 года лечения в группе комбинированной терапии отмечалось значимое снижение активности ИАП-1 в плазме крови ($p = 0,0005$), отражающее улучшение фибринолиза и снижение протромбогенного потенциала. Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров, то есть, по крайней мере, частично было опосредованно снижением массы жировой ткани в организме. В группе немедикаментозной терапии значимого изменения активности ИАП-1 выявлено не было, более того отмечалась тенденция к повышению данного показателя.

Сравнительный анализ динамики уровня СРБ и ИАП-1 представлен на рисунке 37.

Рисунок 37. Сравнительный анализ динамики СРБ и ИАП-1 в группе комбинированной терапии ($n = 40$) и группе немедикаментозной терапии ($n = 37$)



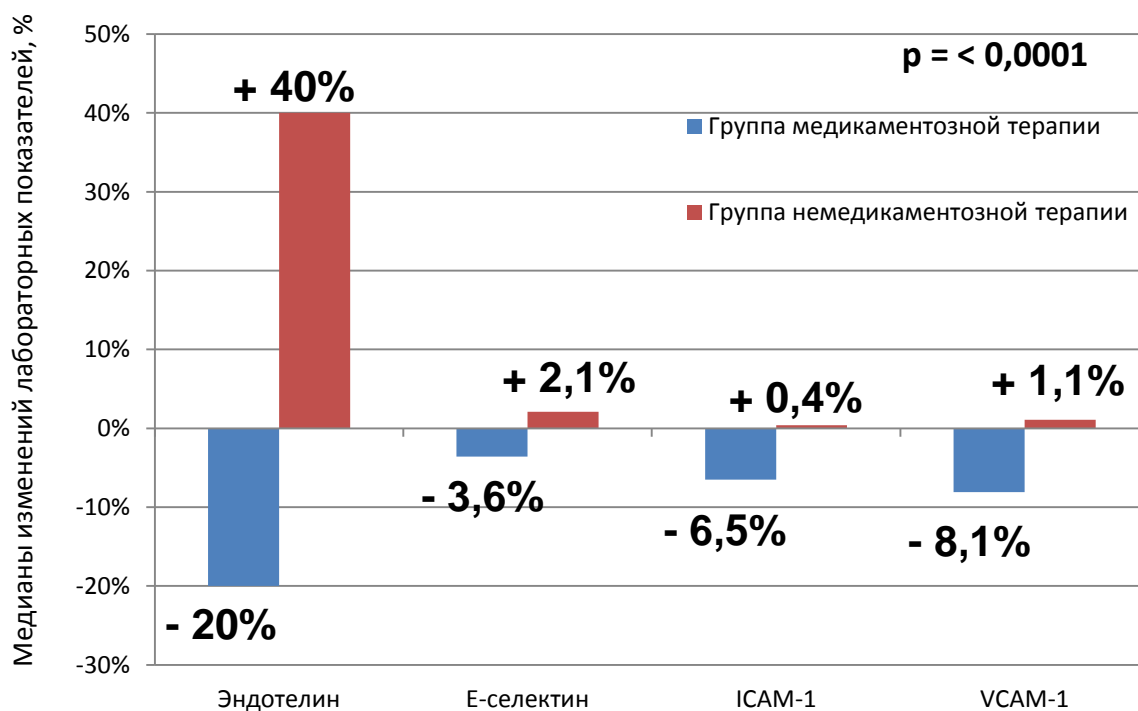
Таким образом, можно сделать заключение о том, что терапия бигуанидами в комбинации с модификацией образа жизни, в отличие от немедикаментозного лечения, более эффективна в отношении снижения концентрации СРБ и ИАП-1 в крови, и, следовательно, уменьшения выраженности провоспалительного состояния и улучшения фибринолиза.

Сравнение динамики маркеров дисфункции эндотелия

Через 1 год лечения в группе комбинированной терапии отмечено значимое снижение Е-селектина, эндотелина-1, ICAM-1 и VCAM-1 ($p < 0,0001$), что свидетельствует об уменьшении дисфункции эндотелия (Рис. 38).

Значимых изменений маркеров дисфункции эндотелия в группе немедикаментозной терапии по завершении курса терапии выявлено не было, более того отмечалась тенденция к повышению данных показателей, что может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования инсулинорезистентности и НАЖБП.

Рисунок 38. Сравнительный анализ динамики маркеров дисфункции эндотелия в группе комбинированной терапии (n = 40) и группе немедикаментозной терапии (n = 37)



Таким образом, суммируя результаты сравнительного анализа эффективности комбинированной и немедикаментозной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, можно сделать заключение о том, что терапия, включающая прием метформина в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев, является более эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, поскольку способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме, и кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения, приводит к улучшению показателей фибринолиза, воспаления, а также углеводного, липидного обмена и состояния печени. Лечение, включающее прием бигуанидов в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы НАЖБП – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а также значительно уменьшает выраженность дислипидемии, провоспалительных и протромбогенных нарушений.

3.3. Клинический пример

Больной С. 48 лет, поступил в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ в марте 2011 года в связи с нарастанием массы тела.

Жалобы: не предъявляет.

Анамнез заболевания: избыточный вес с 18-летнего возраста, в настоящее время максимальный (105 кг). Периодически пациенту давались общие рекомендации по питанию, которые практически им не выполнялись, либо соблюдались короткие промежутки времени и не оказывали эффекта. В течение последних лет несколько раз фиксировались повышенные цифры АД, с максимальным повышением до 160/90 мм рт.ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Питание не регулярное, с частыми перекусами. Нарушений пищевого поведения не выявлено. Алкоголь употребляет редко (не чаще 1 раза в месяц в умеренных количествах).

Наследственность отягощена по ожирению со стороны отца и матери.

Данные клинического обследования: рост – 177 см, вес – 105 кг, ОТ – 114 см, ИМТ = 33.5. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. АД 160/100 мм рт.ст.; ЧСС – 92 уд. в мин. Периферических отеков нет, имеются мелкие розовые стрии в области внутренних поверхностей плеч, бедер, на животе. При пальпации, печень не увеличена.

Результаты лабораторного обследования: по результатам проведенного обследования был исключен гипотиреоз: уровень ТТГ в сыворотке крови в пределах референсных значений (3,24 мкЕд/мл). Учитывая наличие ожирения, стрий на теле, артериальной гипертензии, с целью исключения эндогенного гиперкортицизма проведен подавляющий тест с дексаметазоном, который оказался положительным: кортизол на фоне приема 1 мг дексаметазона – 31,4 нмоль/л. Уровни тестостерона и пролактина – в норме. В биохимическом

анализе крови выявлена дислипидемия 2b типа (ОХС - 5,92 ммоль/л, ХС ЛПНП - 4,08 ммоль/л, ЛПВП - 0,72 ммоль/л, триглицериды - 3,97 ммоль/л).

Проведено обследование с целью диагностики нарушений углеводного обмена, по данным которого впервые выявлено повышение глюкозы плазмы натощак до 6,8 ммоль/л, в связи с чем проведено повторное исследование глюкозы, которая составила 6,3 ммоль/л. Проведен ОГТТ, по результатам которого диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы натощак через 2 часа после приема 75 г водного раствора глюкозы – 9,8 ммоль/л). Инсулин в сыворотке крови – 40,5 Ед/л (2,3 – 26,4).

Отмечено повышение печеночных трансаминаз: АЛТ до 266,2 Ед/л (8,6 N), АСТ до 277,5 Ед/л (7,1 N) и ГГТ до 120,8 (2,0 N). Анализ на маркеры гепатитов В и С - отрицательные.

Результаты инструментального обследования:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 90 в мин, признаки гипертрофии левого желудочка. Артериальное давление у пациента, во время нахождения в стационаре, колебалось от 130/70 мм.рт.ст. до 160/100 мм.рт.ст.

По данным ультразвукового исследования печени – выявлена гепатомегалия (правая доля - 14 см (N до 12), левая доля - 7,8 см (N до 6), структура однородная, эхогенность равномерно повышена, звукопроводимость снижена, без дополнительных объемных образований, внутрипеченочные протоки не расширены, ходедох не расширен, воротная вена не расширена, желчный пузырь перегнут, стенки не утолщены, конкрементов нет. Заключение: эхографические признаки гепатомегалии, стеатоза печени.

Учитывая наличие жирового гепатоза по данным УЗИ, выраженность синдрома цитолиза, у пациента заподозрен неалкогольный стеатогепатит, в связи с чем проведена консультация гепатолога. С целью диагностики формы НАЖБП и активности стеатогепатита, пациенту проведена чрезкожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем.

Заключение гепатобиопсии: распространенная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов до 33%. Портальные тракты расширены за счет фиброза и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, частично разрушающей пограничную пластинку. В дольках слабовыраженная инфильтрация. Индекс гистологической активности (ИГА) по шкале Knodell): 8 баллов. ИГА по шкале Brunt: стеатоз до 33%, баллонная дистрофия гепатоцитов минимальная, воспаление – умеренно выраженное, фиброз – слабо выраженный. Индекс фиброза (ИФ) по Knodell – 1 балл, Ishak – 1 балл. Таким образом, данные изменения соответствуют НАСГ умеренной степени активности.

Клинический диагноз: на основании клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических данных обследования, пациенту поставлен диагноз: Экзогенно-конституциональное ожирение I степени (ИМТ = 33,5). Нарушенная толерантность к глюкозе. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3. Дислипидемия 2b. Неалкогольный стеатогепатит умеренной степени активности.

Лечение:

Поскольку ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия были направлены на снижение массы тела. Проведен анализ дневника питания, заполненного пациентом в течение 7 дней, подсчет калорийности потребляемой пищи показал, что исходная калорийность суточного рациона составляет 3500 - 4500 ккал, в отдельные дни превышает 4500 ккал, доля жиров составляет 45-50% суточной калорийности. Пациент прошел мотивационное обучение по структурированной программе для больных ожирением. Было разработано индивидуальное дробное антиатерогенное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, с постепенным (не более 500 ккал), снижением калорийности в индивидуальном режиме. В течение 4-х месяцев была достигнута целевая калорийность

рациона 2800 ккал с содержанием жира 30% от суточной калорийности. Пациент постоянно вел дневник питания. В течение первых трех месяцев каждые 2 недели проводились беседы по питанию и анализ дневника питания.

Выраженное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ до 8,6 N, АСТ до 7,1 N, ГГТ до 2,0 N) было расценено как следствие синдрома цитолиза на фоне неалкогольного стеатогепатита и ожирения. С целью снижения уровней печеночных трансаминаз, назначена терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты по 250 мг 3 раза в день под контролем уровней АЛТ, АСТ, ГГТ через 4 недели.

Учитывая повышение АД, начата гипотензивная терапия: периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг в день под динамическим контролем уровня АД.

Учитывая нарушенную толерантность к глюкозе, НАСГ, с целью снижения инсулинорезистентности и выраженности воспаления в печени пациенту была показана сахароснижающая терапия, в первую очередь препаратами метформина, воздействующими на чувствительность периферических тканей к инсулину. Однако, учитывая значимое повышение печеночных трансаминаз, метформин не рекомендовали.

Пациент расширил уровень физической активности – ежедневно занимался на беговой дорожке по 30-40 минут. За первый месяц лечения масса тела снизилась на 4 кг, уменьшилась окружности талии на 3 см, стабилизировалось АД в пределах целевых значений (130-120/85 мм.рт.ст.).

Через 1 месяц проведен повторный биохимический анализ крови, по данным которого отмечалось выраженное снижение уровней печеночных трансаминаз: АСТ – 62,0 Ед/л, АЛТ – 58,0 Ед/л, ГГТП – 70 Ед/л, в связи с чем назначен метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки.

Через 6 месяцев было проведено повторное обследование: масса тела снизилась на 18 кг. Уровень ОХС – 5,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,9, ХС ЛПНП – 3,2, триглицериды – 2,4. Исследованы показатели углеводного обмена на фоне отмены метформина на 7 дней: глюкоза плазмы крови натощак – 5,2 ммоль/л,

на фоне 120 мин ОГТТ – 7,0 ммоль/л. АСТ – 32,0 Ед/л, АЛТ – 48,0 Ед/л, ГГТП – 40 Ед/л.

Заключение:

Приведенный клинический случай отражает характерный спектр ассоциированных с ожирением и НАЖБП метаболических осложнений: нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, дислипидемия, что объективно указывает на важность ранней диагностики НАЖБП у больных ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развития нарушений углеводного и липидного обмена. Клинический пример наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина, у пациентов с ожирением и НАЖБП, является безопасной и эффективной, приводит к значимому снижению массы тела и позволяет воздействовать на важнейшие звенья патогенеза НАЖБП – инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, а также способствует значимому улучшению параметров липидного, углеводного обмена и уровня трансаминаз.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, одним из компонентов метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени, которая усугубляет его течение и существенно повышает риск развития таких серьезных, социально значимых заболеваний как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистых, влияя таким образом на продолжительность и прогноз жизни больных. Учитывая высокую распространенность ожирения, особый интерес представляет изучение роли НАЖБП в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний [60, 94, 103].

Как правило, НАЖБП диагностируют случайно при проведении ультразвукового исследования печени. УЗИ печени, обычно используемое в клинической практике для верификации НАЖБП, является самым распространенным и безопасным для пациента неинвазивный методом диагностики заболеваний печени.

В нашей работе, с целью выявления НАЖБП, исходно до включения в исследование всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование печени с оценкой эхогенности, сосудистого рисунка и звукопроводимости паренхимы печени. У всех пациентов, по данным УЗИ, было подтверждено наличие жирового гепатоза и гепатомегалии.

По данным литературы, чувствительность и специфичность УЗИ печени у пациентов с ожирением составляют 60-94% и 88-95% соответственно и снижаются по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза [91, 92]. УЗИ печени обладает определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени, однако не позволяет точно определить стадию НАЖБП, выявить стеатогепатит и определить степень его активности.

В настоящее время “золотым стандартом” диагностики НАЖБП, ее формы и активности, является чрезкожная пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием [12, 73]. По данным литературы,

практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов, составляет всего 50% [12, 73, 96].

Согласно дизайну нашего исследования, всем пациентам с абдоминальным ожирением была проведена пункционная биопсия печени с целью диагностики НАЖБП и ее формы. После проведения пункционной биопсии печени и изучения морфологической картины, НАЖБП была подтверждена у 96,3% обследованных, причем у большинства был диагностирован неалкогольный стеатогепатит – 80% обследованных, стеатоз имели 13,8% пациентов, цирроз – двое. У троих пациентов, по данным проведенной пункционной биопсии, НАЖБП выявлено не было. У всех пациентов с НАЖБП (n=77) на фоне стеатоза и НАСГ выявлены фиброзные изменения разной степени выраженности.

Проведенное нами сопоставление результатов УЗИ и пункционной биопсии печени, подтвердило высокую диагностическую информативность ультразвукового исследования печени в плане верификации НАЖБП (качественном определении стеатоза и гепатомегалии), и необходимость проведения пункционной биопсии печени при надобности уточнения клинико-морфологической формы НАЖБП и определения стадии и активности процесса.

Большинство обследованных нами пациентов с ожирением имели неалкогольный стеатогепатит (80%), что не согласуется с результатам исследований по распространенности клинических форм НАЖБП при ожирении. По литературным данным распространенность НАСГ среди данной категории больных составляет 18,5–26%, что, по-видимому, можно объяснить различной выборкой обследованных [81, 133]. Все пациенты в нашем исследовании имели абдоминальное ожирение, являющееся важнейшим фактором риска развития НАЖБП, а в других работах, обследовались больные с различными типами ожирения.

Большинство наших пациентов (77,9%) не предъявляли жалоб, а у 22,1%

отмечались неспецифические симптомы, которые не коррелировали с клиническими формами НАЖБП, что также согласуется с данными исследований [10, 96].

Все пациенты в настоящем исследовании имели абдоминальное ожирение, согласно критериям включения. При проведении корреляционного анализа между антропометрическими параметрами и морфологическими изменениями печени при НАЖБП, были выявлены значимые корреляции окружности талии с выраженностью стеатоза и воспаления в печени при НАСГ, а также степени ожирения (ИМТ) с выраженностью стеатоза. Полученные нами данные подтверждаются и данными литературы, в которых показано, что ожирение и его степень увеличивают риск развития и отложения жира в печени при НАЖБП, а ожирение, особенно абдоминальное, является наиболее значимым фактором развития и прогрессирования воспаления при НАСГ. По данным различных авторов, ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени, а висцеральное ожирение, определяемое по показателю окружности талии, играет ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности, и представляет собой отчетливый предиктор развития СД2 и ССЗ [54, 77, 94].

У всех включенных в наше исследование пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП отмечалась гипертриглицеридемия более 1,7 ммоль/л и выше, кроме того, были выявлены значимые различия по содержанию триглицеридов между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени ($p = 0,008$), и значимая положительная корреляция уровня триглицеридов с выраженностью стеатоза печени ($r = 0,46$; $p = 0,001$), что закономерно поскольку избыточное образование триглицеридов в гепатоцитах, вследствие массивного поступления свободных жирных кислот в печень, приводит к развитию стеатоза, а также секреции повышенного количества триглицеридов в составе ЛПОНП, способствующих накоплению продуктов их перекисного окисления, и в итоге повреждению гепатоцитов и их некрозу [17, 96]. Во

многих исследованиях показана взаимосвязь НАЖБП и гиперлипидемии, в особенности гипертриглицеридемии [54, 75, 89, 94]. В ряде исследований показано, что гипертриглицеридемия, особенно при сочетании с висцеральным ожирением, является одним из значимых факторов, способствующих развитию и прогрессированию НАЖБП, а также ассоциированных с ней сердечно-сосудистых осложнений [60, 67, 94]. Согласно современным данным, гипертриглицеридемия рассматривается как независимый и важный фактор риска ишемической болезни сердца.

Наиболее отчетливо кардиометаболические факторы риска определяются при сочетании висцерального ожирения и гипертриглицеридемии, так называемой “гипертриглицеридемической талии”, являющейся клиническим маркером атерогенной метаболической триады: гиперинсулинемии, повышения уровня аполипопротеина В, повышенной фракции мелких плотных частиц ЛПНП. Как было показано в исследованиях, окружность талии более 90 см у лиц обоего пола старше 40 лет и гипертриглицеридемия более 2,0 ммоль/л (180 мг/дл) - так называемая “гипертриглицеридемическая талия” - с большой вероятностью свидетельствует о наличии метаболического синдрома у пациентов [67, 94].

В нашем исследовании у 95,7% пациентов старше 40 лет с абдоминальным ожирением и НАЖБП была выявлена “гипертриглицеридемическая талия”. При неалкогольном стеатогепатите “гипертриглицеридемическая талия” диагностирована у 100% обследованных, при стеатозе – у 70,0%.

Таким образом, гипертриглицеридемию при абдоминальном ожирении можно рассматривать в качестве маркера наличия НАЖБП, в особенности неалкогольного стеатогепатита.

В целом, выявленные нарушения липидного обмена, у обследованных в нашем исследовании пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, носили сочетанный характер и нарастали по частоте и выраженности по мере

прогрессирования НАЖБП и воспаления в печени: среди пациентов со стеатозом печени, повышение ОХС имели 72,7%, ХС ЛПНП – 63,6%, а снижение ХС ЛПВП – 45,5%; при стеатогепатите – 93,8%, 82,8% и 79,7% пациентов соответственно.

Исследование уровней печеночных трансаминаз в нашем исследовании показало увеличение активности ферментных маркеров цитолиза у 63,6% больных с абдоминальным ожирением и стеатозом печени и у 76,6% – с НАСГ, что согласуется с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что нормальные показатели трансаминаз, не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений печени [84, 95].

В нашем исследовании, повышение активности трансаминаз печени, в особенности АЛТ, отмечалось у обследованных с НАСГ чаще, чем у пациентов со стеатозом (76,6% и 63,6%, соответственно), а уровень трансаминаз в большинстве случаев не превышал 2-х норм. Однако у пациентов с НАСГ были значимо более высокие показатели АЛТ и АСТ (выше 2-х норм) по сравнению с обследованными со стеатозом печени ($p = 0,04$), что подтверждает данные исследований о том, что вероятность наличия стеатогепатита выше при уровне трансаминаз, превышающем норму более чем в 2 раза [84, 95].

Нами также были выявлены значимые корреляции активности трансаминаз с морфологическими изменениями в печени. Уровень АЛТ положительно коррелировал с выраженностью стеатоза ($r = 0,45$; $p = 0,005$) и воспалением в печени ($r = 0,3$; $p = 0,019$), а уровень АСТ с выраженностью фиброза в печени ($r = 0,6$; $p = 0,001$), что косвенно свидетельствует о том, что повышенный уровень АСТ в сочетании с абдоминальным ожирением, может увеличивать риск развития фиброза печени.

Известно, что в основе патогенеза НАЖБП и развитии ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений, лежит инсулинорезистентность [87,

89, 94]. По данным исследований, НАЖБП встречается у 34-75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП, инсулинорезистентность выявляется в 70-100% случаев, что совпадает с результатами нашей работы [30].

По нашим данным, у 76,6% пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП регистрировались те или иные нарушения углеводного обмена, из них: у 33,8% – нарушенная толерантность к глюкозе и у 74,0% – нарушенная гликемия натощак. Сочетание повышенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе имели 31,2% обследованных с НАЖБП, 34,4% с НАСГ и 9,1% со стеатозом печени. Причем НТГ и нарушенная гликемия натощак значительно чаще встречались в группе больных с НАСГ по сравнению с обследованными со стеатозом печени (78,1% и 63,6%, соответственно, $p=0,008$). При оценке показателей инсулинорезистентности, гиперинсулинемия натощак отмечалась у 94,8%, а ИР (по косвенному показателю инсулинорезистентности – индексу НОМА-IR) – у 94,8% пациентов с ожирением и НАЖБП, что подтверждает данные исследований о частоте ИР среди больных с НАЖБП [30, 87].

При сравнении показателей инсулинорезистентности на разных клиничко-морфологических стадиях НАЖБП, в группе больных с НАСГ уровни базального инсулина и показателя НОМА-IR оказались значительно выше, чем в группе обследованных со стеатозом печени ($p = 0,005$, $p = 0,02$, соответственно). Среди пациентов со стеатозом печени, гиперинсулинемия выявлена у 81,8%, а инсулинорезистентность – у 63,6%. При неалкогольном стеатогепатите – у 96,9% и 100% пациентов соответственно.

Нами были выявлены положительные корреляции уровня инсулина и индекса НОМА-IR с показателями, характеризующими степень определенных морфологических изменений в печени. Так уровень инсулина в сыворотке крови и индекс НОМА-IR коррелировали с выраженностью воспаления в

печени. Значимых корреляций уровня инсулина и индекса НОМА-IR с выраженностью стеатоза и фиброза печени не выявлено.

С нашей точки зрения полученные результаты представляют большой практический интерес, поскольку не только подтверждают данные других исследователей о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью, и усугублении различных нарушений углеводного обмена по мере прогрессирования НАЖБП, но и объективно указывают на важность ранней диагностики НАЖБП у больных ожирением и необходимость проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развитие нарушений углеводного обмена.

Согласно современным представлениям, НАЖБП рассматривается в рамках метаболического синдрома [45, 89, 94]. Наши результаты по выявлению нарушений углеводного и липидного обмена при НАЖБП, согласуются с данными литературы по частоте выявления метаболических нарушений у больных НАЖБП. Так, к примеру, Marchesini G. и Bugianesi E. С соавт. показали тесную ассоциацию НАЖБП с параметрами метаболического синдрома – более чем у 90% пациентов с НАЖБП и ожирением имелся хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005), а по мере увеличения числа составляющих МС, вероятность наличия НАЖБП возрастала [30, 87]. По данным Бутровой С.А. и Елисеевой А.Ю., наиболее частыми метаболическими нарушениями, ассоциированными с НАЖБП, являлись: гипертриглицеридемия (65,6%), артериальная гипертензия (53,4%), повышенная гликемия натощак (42,6%) и инсулинорезистентность (92,5%) [7].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП [8, 28, 121], в связи с чем в ходе нашей работы проведено определение концентрации адипонектина – единственного протективного адипоцитокина, обладающего противовоспалительными,

противодиабетическими, ангио- и кардиопротективными свойствами [43, 70, 71].

У обследованных нами пациентов с НАЖБП зарегистрированы значимо более низкие уровни адипонектина в сыворотке крови, по сравнению с нормальными значениями. Подобные результаты представлены и другими авторами. Так опубликованы исследования, показавшие, что у пациентов с НАЖБП и ожирением, уровень адипонектина в сыворотке крови значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени, и, подтверждающие гепатопротективную роль адипонектина в отношении развития стеатоза, стеатогепатита, фиброза и их прогрессирования [8, 20, 120, 121].

По данным исследований, уровень адипонектина может выступать в качестве прогностического фактора НАЖБП [8, 20, 120, 121]. У больных с НАСГ концентрация адипонектина в сыворотке крови значимо ниже, чем у пациентов со стеатозом, и коррелирует с тяжестью гистологической картины в печени, представляя, таким образом, неинвазивный предиктор прогрессирования НАСГ. Все эти факты дают возможность рассматривать адипонектин в качестве перспективного неинвазивного маркера оценки эффективности лечения больных с НАЖБП и НАСГ.

У обследованных нами пациентов уровень адипонектина также снижался при прогрессировании воспаления в печени: при стеатозе печени уровень адипонектина составил 10,1 [7,4; 10,9] мкг/мл, НАСГ - 5,7 [4,3; 8,3] мкг/мл, циррозе - 5,4 [5,3; 5,5] мкг/мл. В целом, гипoadипоктинемия была выявлена у 88,3% обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП, у 89,1% с НАСГ и 45,5% – со стеатозом печени.

Выявленные нами отрицательные корреляции уровня адипонектина с воспалением в печени при НАСГ (индексом гистологической активности ($r = -0,56$; $p = 0,007$) и внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = -0,35$; $p = 0,013$)), также подтверждают данные исследований о роли

гипоадипоктинемии в развитии НАСГ. Корреляций уровня адипонектина с выраженностью фиброза и стеатоза печени не зарегистрировано.

В последние годы низкий уровень адипонектина многими исследователями рассматривается как один из предикторов развития СД2 и ССЗ. Ряд исследований показал ассоциацию уровня адипонектина с инсулинорезистентностью и компонентами метаболического синдрома [43, 44, 70, 71]. В нашей работе мы также выявили значимые отрицательные корреляции уровня адипонектина с показателями инсулинорезистентности: индексом НОМА-IR ($r = -0,45$; $p = 0,023$) и концентрацией инсулина ($r = -0,35$; $p = 0,024$), что подтверждает данные исследований о роли гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности [28, 43, 70, 71]. Кроме того, была выявлена значимая положительная корреляция с концентрацией ХС ЛПВП в сыворотке крови ($r = 0,45$; $p = 0,007$). Имеющееся у пациентов с НАЖБП такое сочетанное снижение протективных факторов - адипонектина и ХС ЛПВП, в комплексе с гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью, несомненно имеет значение в увеличении сердечно - сосудистого риска и ухудшении прогноза их жизни.

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, характерного для абдоминального ожирения, нами был исследован уровень СРБ в сыворотке крови. Следует отметить, что СРБ является не только острофазным белком и маркером воспаления, но также важным и независимым предиктором развития ССЗ и СД2 [68, 94, 120, 121]. Поэтому определение этого показателя представляет большой интерес для оценки факторов кардиометаболического риска у пациентов с ожирением. В соответствии с данными литературы, свидетельствующими о тесной ассоциации СРБ с висцеральным ожирением, у обследованных нами пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП выявлено значимое повышение СРБ у пациентов с НАЖБП по сравнению с нормальными

значениями: 3,2 [1,7; 6,0] мг/л vs 0,1 [0,5;0,7] мг/л, $p = 0,005$. У пациентов с НАСГ уровни СРБ были значительно выше, чем у обследованных со стеатозом печени: 3,8 [2,1; 6,7] мг/л vs 1,1 [1,0; 1,7] мг/л, ($p < 0,0001$). В группе обследованных со стеатозом печени, повышения СРБ отмечено не было.

В своей работе мы выявили значимую положительную ассоциацию уровня СРБ со всеми антропометрическими показателями: ИМТ, массой тела и ОТ, а также концентрацией инсулина в сыворотке крови и показателем инсулинорезистентности НОМА-IR, что подтверждается данными литературы, в которых продемонстрирована положительная корреляция уровня СРБ с массой тела и висцерального жира в организме, а также параметрами инсулинорезистентности [43, 68, 120].

Эти результаты, с нашей точки зрения, представляют большой интерес, поскольку не только подтверждают данные о взаимосвязях воспаления и абдоминального ожирения, но и указывают на сочетанное и взаимосвязанное развитие и усугубление провоспалительного состояния по мере прогрессирования ожирения и инсулинорезистентности, являющихся патофизиологическими основами метаболического синдрома.

При анализе взаимосвязей между концентрацией СРБ и морфологическими изменениями у обследованных пациентов с НАЖБП, выявлена значимая положительная корреляция уровня СРБ со степенью воспаления в печени при стеатогепатите.

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают уже имеющиеся данные о взаимосвязи абдоминального ожирения, воспаления и инсулинорезистентности при НАЖБП. Кроме того, высокий уровень СРБ у больных абдоминальным ожирением, в сочетании с инсулинорезистентностью, ассоциирован с наличием стеатогепатита. Полученные данные еще раз убедительно свидетельствуют о сочетанном и взаимосвязанном развитии и усугублении провоспалительного состояния по мере прогрессирования ожирения, инсулинорезистентности и НАЖБП.

В качестве анализа системы фибринолиза у пациентов с НАЖБП, нами был исследован уровень активного антигена (активность) ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), являющегося основным регулятором фибринолитической системы. ИАП-1 участвует в развитии сочетанных с НАЖБП нарушений: сердечно-сосудистых и атеросклеротических. Повышение содержания ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, СД2 и НАЖБП, а его высокий уровень является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ. В настоящее время повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови рассматривается как равноправный компонент МС [43, 94, 116, 127].

В нашей работе, у абсолютного большинства обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (98,7%, $n = 76$) было выявлено повышение активности ИАП-1 выше верхней границы референсного интервала (43 нг/мл), что свидетельствует о значительном подавлении фибринолиза и, следовательно, повышении риска развития тромбоза у данной категории больных. Причем в группе пациентов с НАСГ активность ИАП-1 в плазме крови была значимо более высокой, по сравнению с обследованными со стеатозом печени ($p = 0,002$).

При анализе взаимосвязей показателей системы фибринолиза с другими изучаемыми параметрами, были выявлены значимые положительные корреляции активности ИАП-1 с антропометрическими параметрами, показателями инсулинорезистентности, уровнем маркера воспаления СРБ, а также отрицательная с концентрацией адипонектина.

Значимых корреляций уровня ИАП-1 с морфологическими изменениями в печени при НАЖБП не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют об ассоциированном развитии недостаточности фибринолиза (и, следовательно, протромбогенного состояния) и хронического воспалительного процесса по мере

прогрессирования ожирения и взаимосвязанных с ними инсулинорезистентности.

В качестве анализа эндотелиальной дисфункции нами были исследованы следующие маркеры: эндотелин-1, E-селектин, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, участвующие в процессах хронического сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия.

В общем, изменения маркеров дисфункции эндотелия были выявлены у всех обследованных нами пациентов с НАЖБП и абдоминальным ожирением.

Известно, что оксидативный стресс, хроническое воспаление стенок сосудов и дисфункция эндотелия играют большую роль в развитии атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Многочисленные исследования подтверждают важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма неалкогольного стеатогепатита, способствующего развитию патологии эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний [35, 89, 94, 111, 125].

В нашем исследовании, между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени были выявлены значимые различия по содержанию эндотелина, E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 ($p = 0,008$), что подтверждает литературные данные о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии воспаления в печени при НАСГ.

При изучении взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия со всеми остальными изучаемыми параметрами, были выявлены значимые положительные корреляции E-селектина с антропометрическими показателями (массой тела, ИМТ и окружностью талии), что может свидетельствовать об усилении эндотелиальной дисфункции по мере увеличения выраженности ожирения, в том числе, абдоминального.

Выявленные положительные корреляции E-селектина и эндотелина-1 с показателями углеводного обмена (уровнем глюкозы на 120 мин. ОГТТ, концентрацией инсулина в сыворотке крови и индексом НОМА-IR),

свидетельствуют об усилении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП.

В нашем исследовании проведено изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с морфологическими изменениями в печени. Уровни E-селектина и ICAM-1 значимо коррелировали с показателями воспаления в печени, а также выраженностью фиброза печени, что подтверждает данные литературы о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии воспалительных и фиброзных изменений в печени.

При изучении взаимосвязей адипонектина, CRP, ИАП-1 и маркеров дисфункции эндотелия, выявлено сочетание данных нарушений и их усугубление по мере прогрессирования НАЖБП. Эти данные представляют большой интерес, поскольку свидетельствуют об ассоциированном развитии хронического воспалительного процесса, недостаточности фибринолиза и гипoadипоктинемии, что в совокупности с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией, может приводить к увеличению общего кардиометаболического риска у данной категории больных с НАЖБП.

Суммируя результаты первого этапа работы, можно сделать вывод о том, что НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением характеризуется развитием целого комплекса метаболических нарушений. При этом выявляемые метаболические нарушения являются ассоциированными с показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии, а также маркерами воспаления, что в совокупности увеличивает величину риска развития ССЗ и СД2 у данной категории пациентов, и диктует необходимость более тщательного обследования больных ожирением с НАЖБП с целью раннего выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, а также функции сердечно-сосудистой системы на максимально ранних стадиях.

Широкая распространенность метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, сопровождающихся инсулинорезистентностью и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, обуславливает необходимость поиска новых эффективных подходов к лечению. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов ведения пациентов с НАЖБП, но уже сейчас можно утверждать, что постепенное, умеренное уменьшение веса на фоне гипокалорийной диеты и увеличение физической активности являются важнейшими составляющими лечения тех из них, кто имеет избыточный вес или ожирение [65, 76].

Второй этап нашей работы посвящен изучению эффективности и безопасности применения комбинированной терапии метформином в комбинации с модификацией образа жизни для лечения абдоминального ожирения и НАЖБП и коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, в сравнении с немедикаментозной терапией.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе опубликовано большое количество работ по изучению эффективности и безопасности применения метформина у пациентов с кардиометаболическими факторами риска, в том числе и у пациентов с НАЖБП [39, 88, 97, 119, 129]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [39, 88, 97, 119, 129].

Результаты проведенного исследования также показали эффективность терапии, включающей прием метформина в комбинации с мероприятиями по модификации жизни, в отношении улучшения антропометрических, биохимических показателей, а также коррекции метаболических нарушений.

Учитывая основополагающую роль ожирения, в особенности висцерального, в патогенезе НАЖБП и ассоциированных с ним осложнений, всем пациентам, включенным в проспективный этап нашего исследования, настоятельно рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение массы тела: рациональное гипокалорийное

питание с обязательным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, а также регулярные аэробные физические нагрузки длительностью не менее 40-60 минут.

Пациенты с НАЖБП и абдоминальным ожирением, составившие основную терапевтическую группу ($n = 40$), в течение 12 месяцев соблюдали рекомендации по модификации образа жизни и применяли метформин в дозе 2000 мг в сутки. Пациенты контрольной терапевтической группы ($n = 37$) соблюдали только рекомендации по модификации образа жизни. В результате в обеих терапевтических группах – основной и контрольной – по истечении 12 месяцев лечения было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Однако в группе комбинированной терапии (получающей метформин) снижение антропометрических показателей было более выраженным. Так, если в группе метформина клинически значимого ($\geq 5\%$) снижения массы тела достигло 72,5% пациентов, то в группе немедикаментозной терапии – только 40,5%. Медиана снижения массы тела составила 6,3 и 3,0 кг ($p = 0,0016$), ИМТ – 2,3 и 1,2 ($p = 0,0015$), а окружности талии – 6,0 и 4,0 см ($p = 0,003$), соответственно. В литературе эффект метформина на массу тела обозначается как «нейтральный» или «незначительно» положительный, однако имеются свидетельства того, что данный препарат способствует улучшению композиционного состава тела, значимо уменьшая количество висцерального жира в организме [130]. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимо большей эффективности комбинированной терапии с назначением метформина в течение 12 месяцев для снижения массы тела и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимо большее уменьшение ОТ), по сравнению с немедикаментозным лечением (рациональное питание и физические нагрузки) в течение того же периода. В какой-то степени это отражает литературные данные о влиянии метформина на массу и композиционный состав тела, а также может быть следствием большей приверженности пациентов,

получающих медикаментозное лечение, к соблюдению рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам.

В нашей работе по истечении 12 месяцев, помимо снижения антропометрических показателей, терапия метформином привела к значимому улучшению целого ряда биохимических параметров липидного и углеводного обмена, а также печеночных трансаминаз, однако в группе комбинированной терапии с применением метформина данные изменения были более значимы.

Наиболее значимые положительные изменения на фоне проводимой комбинированной терапии отмечались со стороны всех исследуемых показателей углеводного обмена – гликемии натощак и на 120-й минуте ОГТТ, концентрации инсулина и индекса НОМА-IR: значимое снижение гликемии натощак (на 9,7%) и на 120-й минуте ОГТТ (на 16,2%), концентрации инсулина в сыворотке крови (на 20,8%) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 32,1%). Эти изменения достаточно закономерны, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина: улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии, снижение концентрации глюкозы в крови за счет повышения ее захвата инсулин-зависимыми тканями, подавления глюконеогенеза в печени и снижения всасывания глюкозы в кишечнике.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД2 и его осложнений. В литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД2 у лиц высокого риска [47, 128, 141]. Самым масштабным из исследований, посвященных данному вопросу, является исследование DPP, которое показало, что метформин может рассматриваться как эффективный препарат для первичной профилактики СД2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточным весом [47]. Дополнительное подтверждение профилактической эффективности

метформина в нашей работе представляет тот факт, что в группе немедикаментозной терапии по истечении 1 года, нами было выявлено менее значимое снижение показателя инсулинорезистентности НОМА-IR и отсутствовало значимое снижение концентрации инсулина в сыворотке крови, что, по всей видимости, отражает прогрессирование инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в рамках МС и НАЖБП.

Согласно данным литературы, метформин оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе, способствует положительным изменениям липидного спектра крови [40, 56, 61, 97, 141]. Так, по данным метаанализа 41 исследования длительностью не менее 6 недель, терапия метформином была ассоциирована со значительным снижением уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП; концентрация холестерина ЛПВП значимо не изменялась [136]. В нашем исследовании были получены результаты, согласующиеся с этими данными: терапия метформином в течение 1 года сопровождалась снижением уровня общего холестерина на 0,6 ммоль/л (9,7%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,5 ммоль/л (13,2%; $p < 0,0001$), а триглицеридов – на 0,6 ммоль/л (25%; $p < 0,0001$). Кроме того, отмечалась тенденция к значимому повышению концентрации ХС ЛПВП на 0,2 ммоль/л (18,2%; $p < 0,0001$). В группе немедикаментозной терапии данные изменения липидного обмена были менее значимы: уровень общего холестерина снизился на 0,4 ммоль/л (6,3%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,3 ммоль/л (7,7%; $p < 0,0001$), а триглицеридов – на 0,3 ммоль/л (13%; $p < 0,0001$). В отличие от пациентов получающих терапию метформином, в группе немедикаментозной терапии не было выявлено изменения ХС ЛПВП ($p = 0,07$).

Полученные нами результаты указывают на эффективность комбинированной терапии, включающей бигуаниды, для улучшения липидного обмена и, таким образом, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП. Важно отметить, что при

проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшениями липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ, а также улучшениями показателей углеводного обмена выявлено не было, то есть положительное воздействие метформина на липидный спектр крови не зависело от снижения массы тела и от основного фармакологического эффекта препарата.

В мировой литературе имеется огромное количество работ, посвященных влиянию метформина на уровень печеночных трансаминаз при НАЖБП [7, 88, 130, 132]. В большинстве экспериментальных исследований показано, что терапия метформином у пациентов с НАЖБП способствует нормализации и снижению уровней трансаминаз [88, 93, 97, 132].

По истечении 12 месяцев комбинированной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП отмечалось значимое снижение печеночных трансаминаз в сыворотке крови: медиана концентрации АЛТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%; $p < 0,0001$), АСТ – на 8,2 Ед/л (21,9%; $p < 0,0001$), а ГГТП – на 13,2 Ед/л (27,2%; $p < 0,0001$). В целом, через 12 месяцев терапии уровень АЛТ нормализовался у 62,5%, АСТ – у 70%, ГГТП – у 27% обследованных. В группе немедикаментозного лечения отмечалось менее значимое снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови: АЛТ на 6,6%, АСТ – на 12,5%, ГГТП – 14,0%, а нормализации АЛТ через 12 месяцев немедикаментозного лечения достигли 37,8%, АСТ – 53,0%, а ГГТП – 16,8% обследованных.

Таким образом, при анализе своих результатов мы также получили подтверждения положительного влияния метформина на уровень трансаминаз. Кроме того, была выявлена значимая положительная ассоциация между снижением АЛТ и ГГТП со снижением массы тела и ОТ, что указывает на тесную патогенетическую взаимосвязь состояния печени с массой висцерального жира в организме при НАЖБП.

На основании проведенного анализа показателей углеводного, липидного обмена и печеночных трансаминаз в двух группах пациентов, можно сделать заключение о том, что терапия бигуанидами в комбинации с модификацией образа жизни, в отличие от немедикаментозного лечения, эффективна для профилактики прогрессирования инсулинорезистентности, являющейся патогенетической основой НАЖБП и ее осложнений, а также для коррекции уже имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением и НАЖБП.

Все больше работ посвящено изучению влияния метформина на адипоцитокнины, секретируемые жировой тканью, в том числе на уровень адипонектина [4, 8, 118, 120, 121]. В ряде исследований на фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП зарегистрировано увеличение содержания адипонектина в крови [8, 39, 97, 132].

В нашей работе по завершении курса комбинированной терапии, включавшей прием метформина, у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП также было выявлено значимое повышение уровня адипонектина на 3,0 мкг/мл (46,9%, $p < 0,0001$). По данным литературы, повышение концентрации адипонектина положительно ассоциировано со снижением ИМТ и показателями инсулинорезистентности [39, 97, 132]. В нашей же работе изменение уровня адипонектина не зависело от снижения массы тела, ИМТ, ОТ и улучшений параметров углеводного обмена.

В группе немедикаментозной терапии была выявлена тенденция к повышению концентрации адипонектина в крови (медиана этого параметра выросла на 14,0%), однако при статистическом анализе данные изменения оказались незначимыми ($p = 0,051$).

Одной из поставленных нами задач было сравнение эффективности двух терапевтических подходов – немедикаментозной и комбинированной терапии – для коррекции провоспалительных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП. В литературе имеются

многочисленные данные, указывающие на положительное влияние снижения массы тела в отношении уменьшения выраженности ассоциированного с МС воспаления [40, 56]. В нашей работе в группе комбинированной терапии по истечении 12 месяцев лечения отмечалось значимое снижение концентрации СРБ на 48,6% ($p < 0,0001$), свидетельствующее об уменьшении выраженности хронического воспалительного процесса, ассоциированного с абдоминальным ожирением и НАЖБП. Этот результат подтверждает противовоспалительный эффект бигуанидов и согласуется с данными литературы, согласно которым, лечение метформином у пациентов с МС с или без СД2 приводит к значимому снижению уровня СРБ [40, 56, 88]. В контрольной группе пациентов также было выявлено значимое снижение СРБ на 8,3% ($p = 0,008$), однако при сравнении, в группе пациентов получающих лечение метформином, данные изменения СРБ были более значимы.

Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей между снижением уровня СРБ в крови и изменением антропометрических параметров выявлено не было, то есть снижение концентрации СРБ не зависело от уменьшения массы тела, ИМТ и ОТ. Также не было выявлено значимых ассоциаций снижения уровня СРБ с улучшениями углеводного обмена, то есть противовоспалительный эффект метформина оказался независимым от его сахароснижающего и инсулин-сенситайзерного действия.

При углубленном изучении параметров фибринолиза, а именно ИАП-1, по истечении 1 года лечения в группе комбинированной терапии отмечалось значимое снижение активности ИАП-1 в плазме крови на 12,1% ($p = 0,0005$), отражающее улучшение фибринолиза и снижение протромбогенного потенциала. Наши результаты согласуются с данными литературы: так, значимое снижение активности ИАП-1 было продемонстрировано на фоне терапии метформином у пациентов с МС и СД2 [40, 61, 116, 127]. При этом,

как и в нашей работе, данный эффект был независим от улучшения углеводного обмена на фоне приема метформина.

Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров, то есть нормализация фибринолиза, произошедшая на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично была опосредована снижением массы жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани.

В группе немедикаментозной терапии значимого изменения активности ИАП-1 выявлено не было, более того отмечалась тенденция к повышению данного показателя на 2,1%. Возможно, что данные сдвиги носят патофизиологический характер и отражают ухудшение системы фибринолиза на фоне прогрессирования НАЖБП.

Через 1 год лечения в группе комбинированного лечения терапия метформином привела к значимому снижению медиан эндотелина-1 на 0,1 фмоль/мл (20%), Е-селектина на 3,2 нг/мл (3,6%), ICAM-1 на 23,8 нг/мл (6,5%), VCAM-1 на 87,8 нг/мл (8,1%), ($p < 0,0001$), что свидетельствует о значимом уменьшении дисфункции эндотелия.

Следует отметить, что изменение маркеров дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела, ОТ и ИМТ), то есть уменьшение дисфункции эндотелия, произошедшее на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично было опосредовано снижением массы жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани. Кроме того, снижение маркеров дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ и активности ИАП-1, что свидетельствует об ассоциированном снижении хронического сосудистого воспаления и улучшении фибринолиза на фоне комбинированной терапии, что согласуется с литературными данными.

Значимых изменений маркеров дисфункции эндотелия в группе немедикаментозной терапии по завершении курса терапии выявлено не было ($p > 0,05$), более того отмечалась тенденция к повышению данных показателей, что может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования инсулинорезистентности и НАЖБП.

К сожалению, нами не было изучено влияние метформина на морфологическую структуру печени при НАЖБП, в связи с ограниченным сроком наблюдения пациентов (12 месяцев). По данным исследований, повторную биопсию печени, с целью оценки эффективности лечения, рекомендовано проводить через 3-5 лет [9, 47, 69].

Таким образом, суммируя результаты сравнительного анализа эффективности комбинированной и немедикаментозной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, можно сделать заключение о том, что терапия, включающая прием метформина в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев, является более эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, поскольку способствует большему снижению массы тела и жировой ткани в организме, и кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения, приводит к значимому улучшению показателей фибринолиза, воспаления, а также углеводного, липидного обмена и трансаминаз печени. Лечение, включающее прием бигуанидов в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы НАЖБП – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а также значимо уменьшает выраженность дислипидемии, провоспалительных и протромбогенных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя результаты исследования можно сделать вывод о том, что НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением характеризуется развитием целого комплекса кардиометаболических нарушений, ассоциированных с показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и липидного обмена, а также значимым снижением уровня протективного адипоцитокина – адипонектина. Метаболические нарушения выявлены у абсолютного большинства обследованных с НАЖБП, причем, как правило, они носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования заболевания, что может в совокупности увеличивать величину риска развития ССЗ и СД2 у данной категории пациентов, и диктует необходимость более тщательного обследования больных ожирением с НАЖБП с целью раннего выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, а также функции сердечно-сосудистой системы на максимально ранних стадиях.

Комбинированная терапия, включающая прием метформина в сочетании с модификацией образа жизни у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, по сравнению с немедикаментозной терапией, является более эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, поскольку способствует большему снижению массы тела и жировой ткани в организме, и кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения, приводит к значимому улучшению показателей фибринолиза, воспаления, а также углеводного, липидного обмена и трансаминаз печени, что в совокупности может способствовать снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза жизни у пациентов с НАЖБП.

ВЫВОДЫ

1. Сопоставление результатов УЗИ и пункционной биопсии печени у 80 пациентов с абдоминальным ожирением показало высокую диагностическую значимость УЗИ печени для верификации стеатоза печени (морфологически НАЖБП была подтверждена у 77 (96,3%) обследованных) и пункционной биопсии для уточнения клинко-морфологической формы и активности НАЖБП.
2. У абсолютного большинства обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП выявлена тесная взаимосвязь с маркерами риска развития ССЗ и СД2: дислипидемия обнаружена у 90,9% пациентов, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность – у 94,8%, нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе) – у 76,6%, “гипертриглицеридемическая талия” – у 95,7%, причем метаболические нарушения носили сочетанный характер, а их частота и выраженность нарастали по мере прогрессирования НАЖБП и воспаления в печени.
3. Сопоставление результатов пункционной биопсии печени и лабораторного обследования у лиц с абдоминальным ожирением и НАЖБП выявило тесную взаимосвязь выраженности воспаления в печени (внутридольковой воспалительной инфильтрации) с уровнем инсулина, индексом НОМА-IR и окружностью талии, что свидетельствует об ассоциации НАЖБП с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и усугублении различных нарушений углеводного обмена при прогрессировании воспаления в печени.
4. Оценка диагностической значимости определения уровня аминотрансфераз, отражающих наличие и выраженность синдрома цитолиза, показала увеличение их активности у 76,6% обследованных с НАСГ и 63,6% – со стеатозом печени, и свидетельствовала о том, что нормальные уровни АЛТ и

АСТ не исключают наличие НАЖБП и не являются диагностически значимыми для установления стадии НАЖБП и активности НАСГ.

5. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с абдоминальным ожирением, в особенности на стадии НАСГ, ассоциирована с хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза, дисфункцией эндотелия и изменением секреции адипоцитокинов, что проявляется значимым повышением концентрации СРБ (30%), ИАП-1 (98,7%), маркеров дисфункции эндотелия: E-селектина, эндотелина-1, VCAM-1, ICAM-1 (100%) и снижением уровня адипонектина (88,3%). Данные нарушения носят сочетанный характер и нарастают по мере прогрессирования воспаления в печени при НАСГ, ожирения и инсулинорезистентности.
6. Комбинированная терапия, включающая диетотерапию и мероприятия по модификации образа жизни и прием метформина в дозе 2000 мг в сутки на протяжении 12 месяцев, в сравнении с немедикаментозной, способствует клинически значимому снижению массы тела ($\geq 5\%$ от исходной) у 72,5% пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, позволяет более эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза НАЖБП – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, а также способствует значимому улучшению параметров липидного обмена, уровней печеночных трансаминаз и коррекции ассоциированных с НАЖБП провоспалительных и протромбогенных нарушений (концентраций адипонектина, СРБ, ИАП-1, E-селектина, эндотелина-1, VCAM-1 и ICAM-1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с абдоминальным ожирением рекомендовано проведение ультразвукового исследования печени для скрининговой оценки наличия НАЖБП.
2. Для уточнения клинико-морфологической формы НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением и ультразвуковыми признаками стеатоза рекомендована консультация гепатолога и при наличии показаний – проведение пункционной биопсии печени.
3. Обследование больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП должно быть комплексным и обязательно включать оценку состояния углеводного и липидного обмена с целью своевременного выявления неалкогольного стеатогепатита и факторов риска ССЗ и СД2.
4. Для лечения больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП и коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, рекомендуется комбинированная терапия, включающая мероприятия по модификации образа жизни в сочетании с длительным (не менее 12 месяцев) приемом метформина в эффективной дозе (2000 мг в сутки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии 2004; №3, 20-26.
2. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодеззоксихолевой кислоты // Consilium medicum 2005; 7(6): 18-22.
3. Буеверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей // Издательство "МИА" 2013, С. 144.
4. Буеверов А.О., Богомолов П.О. "Цитокиновый взрыв" и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2012 №5 С.12-19.
5. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив 2007; 79(8): 1-4.
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение // методические рекомендации; под ред. В.Т.Ивашкина. – М.– 2005.
7. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм 2008; 2(15): 17-21.
8. Ивашкин К.В., Буеверов А.О. Адипонектин - важнейшее звено патогенеза и терапевтическая мишень при НАЖБП // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2011 №5 С.3-13.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Статины и неалкогольная жировая болезнь печени: безопасность применения // Российские Медицинские Вести 2010; XV(1): 17-26.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Методические рекомендации 2009, Москва, ООО «Издательский дом “М-Вести».

11. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Российские Медицинские Вести 2010; XV(1): 41-6.
12. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2006; XVI(4): 65–78.
13. Abdelmalek, M. F., Angulo, P., Jorgensen, R. A., Sylvestre, P. B., Lindor, K. D. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study// Am. J. Gastroenterol 2001; 96 (9): 2711-2717.
14. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ 2005; 172: 899–905.
15. Adams L., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgraduate medical Journal 2006; 82: 315-22.
16. Ahmed M. H., Byrne C.D. Non-alcoholic steatohepatitis // In the Metabolic syndrome. Ed. by Byrn C.D. and Wild S.H., 2005; 279-303.
17. Alkhouri N., Dixon L., Feldstein A. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal // Expert review of gastroenterology & hepatology 2009; 3(4): 445-51.
18. Argo C., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology 2008; 48: 662–669.
19. Azuma et al. Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007; 293: E4–35-E442.
20. Aygun C., Senturk O., Hulagu S., Uraz S., Celebi A., Konduk T., et al. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease // Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(2): 175-80.
21. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L.S., Brandi G., Sasso F.,

- Cristanini G., Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–117.
22. Bernal-Reyes R., Escudero R. B. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A comparative study of ursodeoxycholic acid and alpha-tocopherol // *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2000; 67, (2), 70-75.
 23. Bonnefont-Rousselot D., Ratziu V., Giral P., Charlotte F., Beucler I., Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 91–98.
 24. Boyko E.J., Fujimoto W.Y., Leonetti D.L., Newell- Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans // *Diabetes Care* 2000; 23: 465-71.
 25. Brea A., Mosquera D., Martin E., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis: A Case-Control Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1045–1050.
 26. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J Clin Invest* 2004; 114: 147-52.
 27. Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
 28. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. Vanni E., Gastaldelli A., de Iasio R., et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498–504.
 29. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
 30. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-

- diabetic patients with non- alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia* 2005; 48: 634-42.
31. Carter-Kent C., Zein N.N., Feldstein A.E. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment // *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1036-42.
 32. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB // *Nat Med* 2005; 11: 183–90.
 33. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // *Gastroenterology.* 2004 May;126(5):1287-92.
 34. Chalasani N., Crabb D., Cummings O. et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? // *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2771-2776.
 35. Chalasani N., Deeg M.A., Crabb D.W. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1497–502.
 36. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107:811–26.
 37. Chandrasekar B., Boylston W.H., Venkatachalam K., Webster N.J., Prabhu SD, Valente A.J. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappaB/PTEN suppression // *J Biol Chem.* 2008; 283: 24889-98.

38. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 1048-58.
39. Chavez-Tapia N., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F., Sanchez-Avila F., Montano-Reyes M., Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review // *World J Gastroenterol*. 2006; 12(48): 7826-31.
40. Charles M., Morange P., Eschwege E. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects // *Diabetes care* 1998; 21: 1967-72.
41. Chen, Q., Galleano M., Cederbaum A. I. Cytotoxicity and apoptosis produced by arachidonic acid in HepG2 cells overexpressing human cytochrome P-4502E1 // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1998; 22, (4), 782-784.
42. Chitturi, S., Farrell, G. C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Seminal Liver. Dis.* 2001; 21, (1), 27-41.
43. Choi K.M., Ryu O.H., Lee K.W., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G., et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome // *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 75: 235-40.
44. Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasmas lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // *Diabetologia* 2003; 46: 459-69.
45. Cortez-Pinto H., Camilo M.E., Baptista A., De Oliveira A.G., De Moura M.C. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? // *Clin Nutr.*, 1999; 18(6): 353-358.
46. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // *Gastroenterology* 1998; 14: 842-5.
47. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifesyill intervention or metformin // *N Engl J Med* 2002; 346, 393–403.

48. Diehl A. M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002; 282 (1), G1-G5.
49. Dongiovanni P., Valenti L., R. Rametta., Daly A. K. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Gut* 2010; 59: 267-73.
50. Ekstedt M., Franzen L., Mathiesen U. Statins in non-alcoholic fatty liver diseases and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study // *J hepatol* 2007; 47(1): 135-41.
51. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies // *Hepatology* 2004; 40: 820-6.
52. Feldstein A., Charatcharoenwithaya P., Treeprasertsuk S., Benson J., Enders F., Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years // *Gut* 2009; 58(11): 1538-44.
53. Feldstein A.E., Wieckowska A.E., Lopez A.R., Liu Y.C., Zein N.N., McCullough A.J. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study steatohepatitis // *Hepatology* 2004; 39(1): 188-96.
54. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // *Obes Rev* 2004; 5(1): 27-42.
55. Fletcher L.M. Markers of chronic alcohol investment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis // *Hepatology* 1991; 13: 455-459.
56. Garinis G. A., Fruci B., Mazza A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // *Int J Obes advance online publication.* 2010, February 23.

57. Gearing K. L., Gottlicher M., Widmark E., Banner C D., Toilet P., Stromstedt M., Rafter J. J., Berge R. K., Gustafsson J. A. Fatty acid activation of the peroxisome proliferator activated receptor, a-member of the nuclear receptor gene superfamily // *J. Nutr.* 1994; 124, (8), 1284S-1288S.
58. Ghany M., Premkumar A., Park Y., Liang T., Yanovski J., Kleiner D., Hoofnagle J. A pilot study of pioglitazone treatment for hepatitis // *Hepatology* 2009; 50 (4): 564-8.
59. Gil Lopez E. T. Robledo de Dios, J. Rubio Colavida et al. The European Alcohol Action Plan. The Alcohol, Drug and Tobacco Unit. Department of Lifestyles and Health, Regional Office for Europe // *World Health Organization. Copenhagen, 1995. – Vol. 69, N. 5.– P.361-83.*
60. Giovanni Targher, M.D. et all. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *N Engl J Med* 2010.
61. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab* 2003; 29 (4 Pt 2): 6S44–52.
62. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial // *Hepatology* 2009; 49(1): 80-6.
63. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K., Makino I., Terano A. Plasma transforming growth factor-beta level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (10): 1667-72.
64. Horton J. D., Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis // *Curr. Opin. Lipidol.* 1999; 10 (2), 143-150.
65. Houmard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity // *J Appl Physiol* 2004; 96: 101-6.
66. Imajo K., Yoneda M., Ogawa Y., Wada K., Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis // *Semin Immunopathol* 2014; Jan; 36(1): 115-

- 32.
67. Janiszewski PM, Ross R, Despres J-P, Lemieux I, Orlando G, et al. (2011) Hypertriglyceridemia and Waist Circumference Predict Cardiovascular Risk among HIV Patients: A Cross-Sectional Study // PLoS ONE 6 (9): e25032. doi: 10.1371/journal.pone.0025032. September 22, 2011
68. Jeppesen J.A., Hansen T.W., Olsen M.H., et al. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2008; 15: 594-598.
69. Jepsen P., Vilstrup H., Mellekjaer L. et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver- a registry- based cohort study // Hepatogastroenterology 2003; 50: 2101-4.
70. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS // FEBS Lett. 2008, 582: 74-82.
71. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // J Clin Invest. 2006; 116: 1784-92.
72. Kim J. B., Sarraf P., Wright M., Yao K. M., Mueller E., Solanes G., Lowell B. B., Spiegelman B. M. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. J. Clin. Invest. 1998; 101 (1), 1-9.
-
73. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A.J., Sanyal A.J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology 2005 Jun; 41(6): 1313-21.
74. Kliewer S.A., Forman B. M., Blumberg B., Ong E. S., Borgmeyer U., Mangelsdorf D. J., Umesono K., Evans R. M. Differential expression and

- activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91 (15), 7355-7359.
75. Knobler H., Schattner A., Zhornicki T. et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome // QJM 1999; 92: 73-79.
 76. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S., Kriwanek S., Krzyzanowska K., Bartok A., Roka R., Minar E, Schernthaner G. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients // *Obes Res* 2003; 11(8): 950–6.
 77. Krempf M, Laville M, Basdevant A, et al. Effect of orlistat on NCEP ATP-III-defined metabolic syndrome in obese or overweight patients: meta-analysis from 20 randomised double-blind studies worldwide // *Obese Rev.* 2005; 6 (1): 166.
 78. Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B., Marsano L., McClain C.J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology* 2003; 38: 413–9.
 79. Lau E., Carvalho D., Freitas P. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances // *BMRI*, 2015; Vol 2015, Review Article ID 979515.
 80. Laurin J., Lindor K. D., Crippin J. S., Gossard A., Gores G. J., Ludwig, J., Rakela, J., McGill, D. B. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // *Hepatology* 1996; 23 (6), 1464-1467.
 81. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4): 339-50.
 82. Lee S. S., Pineau T., Drago J., Lee E. J., Owens J. W., Kroetz D. L., Fernandez-Salguero P. M., Westphal H., Gonzalez F. J. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators // *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15 (6), 3012-3022.
 83. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S., et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic

- liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology*. 2007; 46: 1453–1463.
84. Lewis J. R. Mohanty S. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update // *Digestive Diseases and Sciences*. 2010, 55: 560–578.
 85. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J., Harrison M. E., Jorgensen, R., Angulo P., Lymp J. F., Burgart L., Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology* 2004; 39 (3), 770-778.
 86. Ludwig J., et al. Nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1997; 12: 398-403.
 87. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A., Forlani G., Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // *Am. J. Med*. 1999; 107 (5): 450-5.
 88. Marchesini G., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *The Lancet* 2001; 358(9285): 893 - 4.
 89. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome // *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
 90. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. // *Transplantation* 2000; 69: 2410-2415.
 91. Mazhar S., Shieh morteza M., Sirlin C. Noninvasive assessment of hepatic steatosis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(2): 135-40.
 92. Mehta R., Thomas E., Bell J., Johnston D., Taylor S. Non-invasive means of measuring hepatic fat content // *World J Gastroenterol*. 2008; 14(22): 3476-83.
 93. Milner K., Van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2009; 49(6): 1926-34.

94. Misra Vijay Laxmi, Khashab Mouen, Chalasani Naga. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk // *Current Gastroenterology Reports*. 2009, 11: 50–55.
95. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // *Hepatology* 2003; 37: 1286-92.
96. Musso G, Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews* 2010; 11(6): P. 430–45.
97. Nair S., Diehl A., Wiseman M. Metformin in the treatment of non- alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
98. Okan A., Astarcioglu H., Tankurt E., Sagol O., Altekin E., Astarcioglu L, Gonen, O. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats // *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (11), 2389-2397.
99. Pamuk G. E., Sonsuz A. N-Acetylcysteine in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol. Hepatol* 2003; 18(10), 1220-1221.
100. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 300(2): 472–476.
101. Petersen K.F., Dufour S., Feng J., Befroy D., Dziura J., Dalla Man C., et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men // *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 18273-18277.
102. Petersen K. F., Dufour S., Hariri A. et al. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *N Engl J Med*. 2010, 362: 1082–1089.
103. Petta S., Muratore C., Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future // *Dig Liver Dis*. 2009, 41 (9): 615–625.
104. Popov Y., Schuppan D. CD8+ T cells drive adipose tissue inflammation — A novel clue for NASH pathogenesis? // *Journal of Hepatology*. 2010, vol. 52:

- 130–132.
105. Rashid M., Roberts E. A. Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30 (1), 48-53.
 106. Riede U., Werner M., Danciu M. *Color Atlas of Pathology*, 3rd Edition // 2004-2014, <http://www.pathologyatlas.ro>
 107. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465.
 108. Sabuncu T., Nazligui Y., Karaoglanoglu M. et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Rom. J. Gastroenterol.* 2003; 12: 189–92.
 109. Sakakura Y., Shimano H., Sone H., Takahashi A., Inoue N., Toyoshima H., Suzuki S., Yamada N. Sterol regulatory element-binding proteins induce an entire pathway of cholesterol synthesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 286 (1), 176-183.
 110. Santos V. N., Lanzoni V. P., Szejnfeld J., Shigueoka D., Parise E. R. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003; 36 (6), 723-729.
 111. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F., Rizzo W.B., Contos M.J., Sterling R.K., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology* 2001; 120:1183–92.
 112. Schwenzler N., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *J Hepatol* 2009; 51(3): 433-45.
 113. Shimano H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs):

- transcriptional regulators of lipid synthetic genes // *Prog. Lipid Res.* 2001; 40 (6), 439-452.
114. Shimomura I., Bashmakov Y., Horton J. D. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus // *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (42), 30028-30032.
 115. Skrha J., Prazny M., Hilgertova J., Kvasnicka J., Kalousova M., Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus // *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(12): 1107–14.
 116. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 // *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(11): 1357–64.
 117. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocrine Reviews* 2008; 29(7): 939-60.
 118. Targher G., Bertolini L., Scala L., Zoppini G., Zenari L., Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue // *Diabet Med* 2005; 22(10): 1354-8.
 119. Tiikkainen M., Hakkinen A., Korshennikova E. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // *Diabetes* 2004; 53: 2169-76.
 120. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1467-76.
 121. Tilg H., Diehl A., Li Z., Lin H., Yang S. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut* 2005; 54: 303-6.
 122. Tobarı M., Hashimoto E. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography // *Intern Med* 2009; 48(10): 739-46.

123. Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K., Fujimoto E. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey // *Dig Dis Sci* (1995) 40: 2002-9.
124. Toplak H., Ziegler O., Keller U., et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance // *Diabetes Obes Metab* 2005.; 7(6): 699-708.
125. Torer N., Ozenirler S., Yucel A., Bukan N., Erdem O. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Scandiavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42 (9): 1095-101.
126. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care*. 2004; 27(1): 155-61.
127. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type II diabetes // *Curr Diab Rep* 2006; 6: 47–54.
128. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N Engl J Med* 2001; 344:1343–50.
129. Tushuizen M. E., Bunck M. C., Pouwels P. J., et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis // *Liver Int*. 2006; 26: 1015–7.
130. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet* 1998; 352(9131): 854–65.
131. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The Role of Insulin Resistance in

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12): 4753-61.
132. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T., Ozgurtas T., Deveci S., Tuzun A., Yesilova Z., Gulsen M., Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(5): 537-44.
133. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. // *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 274-285.
134. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatology* 2009; 49:306-17.
135. Wald NJ, Law M, Watt H, Wu T, Bailey A, Johnson M, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet* 2002;360:7-22.
136. Wang Y. G., Shi M., Wang T., Shi T., Wei J., Wang N., Chen X. M. Signal transduction mechanism of TRB3 in rats with non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol.* 2009, 15 (19): 2329–2335.
137. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S., Santo e., Brazowski e., Halpern Z. and Oren R. Diagnostic Value of a Computerized Hepatorenal Index for Sonographic Quantification of Liver Steatosis // *AJR* 2009; 192: 909-14.
138. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents // *NEJM* 2004; 350: 2362–2374.
139. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial // *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7(1): 21-7.
140. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. // June 2012.

141. Wulffele M.G, Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Intern Med* 2004; 256(1): 1–14.
142. Zhang J., Phillips D. I., Wang C., Byrne C. D. Human skeletal muscle PPARalpha expression correlates with fat metabolism gene expression but not BMI or insulin sensitivity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286 (2), E168-E175.
143. Zheng L., Lv G., Sheng J., Yang Y. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25(1): 156-63.
144. Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010, 25, 156–163.
145. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 639–44.
146. Zimmet P. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice*, 2005; V.50: P.31-33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер 4 типа
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкины
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ– иммунореактивный инсулин
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ– неалкогольный стеатогепатит
НГН – нарушенная гликемия натощак
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НТГ– нарушенная толерантность к глюкозе
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СД1 – сахарный диабет 1 типа
СЖК – свободные жирные кислоты
СРБ – С - реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени

(American Association for the Study of Liver Diseases)

AGA – Американская гастроэнтерологическая ассоциация

(The American Gastroenterological Association)

ACG – Американская коллегия гастроэнтерологов (The American

College of Gastroenterology)

Bcl-2 – антиапоптотический белок (B-cell lymphoma 2)

СК18 – цитокератин 18 (caspase-cleaved cytokeratin 18)

СУР – цитохром Р-450-зависимая монооксигеназа (Cytochrome P450)

FOXА2 – транскрипционный фактор (forkhead box protein A2)

НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1)

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like Growth Factor 1)

LXR α – печеночный X рецептор- α (Liver X receptor alpha)

МСР-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)

NAS – шкала оценки активности НАЖБП (Non-alcoholic fatty liver

disease activity score)

NF- κ B – ядерный транскрипционный фактор (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NO-синтаза – синтаза оксида азота (NO-synthase)

PDGF – тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor)

PPARs – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)

RXR α – ретиноидный X рецептор- α (Retinoid X receptor alpha)

SREBPs – стерин - регулирующие белки (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins)

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β (Transforming Growth Factor beta)

TLRs – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor)

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)

WGO – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация (World Gastroenterology Organisation)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Расчет индивидуальной калорийности суточного рациона

1. Расчет физиологического суточного расхода энергии

Для женщин 31-60 лет: $(0,0342 \times \text{масса тела, кг} + 3,5377) \times 240$ }
 Для женщин старше 60 лет: $(0,0377 \times \text{масса тела, кг} + 2,7545) \times 240$ } x КФА

где КФА (коэффициент физической активности) равен:

- 1,1 – при малоподвижном образе жизни;
- 1,3 – при умеренной физической активности;
- 1,5 – при высокой физической активности (тяжелая физическая работа, активные занятия спортом).

2. Расчет суточной калорийности рациона питания, необходимой для снижения массы тела

Полученная в Шаге 1 величина – 20% (но не менее 1200 ккал).

3. Расчет суточной потребности в жирах

Исходя из положения о том, что на долю жиров должно приходиться 25% от общей калорийности суточного рациона, их количество рассчитывается по формуле:

$(\text{Суточная калорийность рациона} \times 0,25 / 9)$ гр.

4. Распределение калорийности рациона в течение суток:

Завтрак – 25%

Второй завтрак – 15%

Обед – 35%

Полдник – 10%

Ужин – 15%