

На правах рукописи

КОМШИЛОВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА

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

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Эндокринологический научный центр»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

Научный руководитель: **Трошина Екатерина Анатольевна**
доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением терапии с группой ожирения
Научный консультант: **ФГБУ «Эндокринологический научный центр»**
Минздрава России

Богомолов Павел Олегович
кандидат медицинских наук, главный гепатолог
Министерства Здравоохранения Московской области, заместитель главного врача по клинико-диагностической работе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, руководитель Московского областного гепатологического центра

Официальные оппоненты: **Романцова Татьяна Ивановна**
доктор медицинских наук, профессор
кафедры эндокринологии лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Демидова Татьяна Юльевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2015 года в ____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний при ожирении. 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.

НАЖБП является комплексом, объединяющим различные морфологические изменения ткани печени вследствие метаболических изменений: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз, с возможным исходом в цирроз. 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.

В развитии НАЖБП участвует большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (ИР): 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. Также в последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры пищеварительного тракта в развитии НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований.

Клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, как правило, не коррелируют с морфологическими изменениями структуры печени. В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при повышении уровней печеночных аминотрансфераз и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. УЗИ печени, обычно используемое в клинической практике для верификации НАЖБП, обладает определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза, однако “золотым стандартом” диагностики НАЖБП, ее форм и активности НАСГ является пункционная биопсия печени. 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. Учитывая, что ключевым механизмом в разви-

тии НАЖБП и метаболических нарушений при висцеральном ожирении является ИР, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Метформин не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженные антиатерогенное, антитромбогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действия. Данные некоторых исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП. 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 исследования

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 меро-

приятый, 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 НАЖБП. Впервые показана значимость различных методов для диагностики НАЖБП и ее форм у пациентов с абдоминальным ожирением. Впервые выявлена взаимосвязь между формами и активностью НАЖБП и показателями инсулинорезистентности, уровнем адипонектина, маркерами хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции. Показано, что НАЖБП 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 метаболических нарушений. Впервые продемонстрированы эффекты воздействия метформина на уровень маркеров дисфункции эндотелия, хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и адипонектина у больных абдоминальным ожирением при различных клинкоморфологических формах 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 НАЖБП, 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 кардио-метаболических 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 результатов работы и публикации

Основные положения диссертации доложены на: конференции “Неалкогольная жировая болезнь печени” (Москва, май 2010 г.), Московской Ассоциации Эндокринологов (Москва, ФГБУ ЭНЦ, февраль 2012 г., апрель 2013 г.), 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах, иллюстрирована 38 рисунками и 24 таблицами, состоит из введения, четырех основных глав, выводов, практических рекомендаций, спис-

ка сокращений, приложения и списка литературы, включающего 12 отечественных и 134 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение пациентов проводилось на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России. УЗИ печени, пункционная биопсия и морфологическая диагностика проведены на базе отделения гепатологии КДО «Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского». Исследовательская работа одобрена Этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России.

В исследование было включено 80 пациентов, удовлетворяющих следующим **критериям включения:**

- 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.

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 ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания.

Клиническое обследование

Проводился сбор жалоб, анамнеза. Физикальное обследование включало измерение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии (ОТ)), расчет индек-

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

Лабораторные методы исследования

Забор образцов крови для исследований производился утром натощак после не менее 12 часов голодания. Все лабораторные исследования выполнены в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России (зав. лабораторией А.В. Ильин).

Биохимический анализ крови и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ): производилось определение следующих показателей: липидного спектра (общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ)), уровней АЛТ, АСТ, ГГТП. С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный ОГТТ. Уровни липидов, глюкозы и аминотрансфераз печени в сыворотке крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect (Abbott).

Гормональный анализ крови: определение уровня инсулина в сыворотке крови производилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) – рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (Ед/л)/22,5.

Исследование С-реактивного белка: определение уровня высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) в сыворотке крови производилось твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Architect 4000 (Abbott).

Исследование уровня адипонектина: определение адипонектина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом (ELISA) на диагностических наборах: BioVendor.

Исследование маркеров дисфункции эндотелия: определение эндотелина-1, молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом (ELISA) на диагностических наборах: eBioscience и Biomedica.

Исследование ингибитора активатора плазминогена-1: анализ активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в плазме крови проводился иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Technoclone.

Ультразвуковое исследование печени

УЗИ проводили утром натощак после ночного голодания по стандартной методике в положении лежа. Для получения изображения паренхимы печени и проведения измерений ее долей и оценки структуры использовали аппарат VOLUSON 730 EXPERT. Жировую дистрофию печени определяли по следующим критериям: повышение эхогенности печени; снижение звукопроводимости; ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен; увеличение размеров печени.

Пункционная биопсия печени

Диагноз НАЖБП устанавливался после проведения чрезкожной пункционной биопсии печени под ультразвуковым контролем 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. Также оценивались индекс гистологической активности (ИГА, Knodell) и стадия фиброза по Ishak.

Дизайн исследования

Настоящее исследование включает два этапа. На первом этапе проведено сопоставление клиничко-лабораторных и морфологических показателей у больных абдоминальным ожирением с НАЖБП и оценена взаимосвязь между формой НАЖБП и метаболическими маркерами риска развития СД2 и ССЗ. 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 разделены на две сопоставимые группы: основную (n=40) и контрольную (n=37). 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.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программы Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические тесты. Массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]), описание категориальных данных – в виде частотных показателей (%). Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни, 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одномоментное исследование

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

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%).

Выявлены значимые положительные корреляции между выраженностью стеатоза (%) и антропометрическими параметрами: ИМТ и ОТ ($r = 0,36$; $p = 0,019$ и $r = 0,34$; $p = 0,038$, соответственно) и выраженностью внутريدольковой воспалительной инфильтрации в печени с ОТ ($r = 0,39$; $p = 0,01$), что закономерно, поскольку ожирение, в особенности абдоминальное, является одним из основных факторов развития и прогрессирования НАЖБП.

У абсолютного большинства обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП выявлены различные метаболические нарушения, причем они носили сочетанный характер и нарастали по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП и воспаления в печени.

Показатели липидного обмена

У всех включенных в исследование пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП отмечалась гипертриглицеридемия более 1,7 ммоль/л и выше, кроме того, были выявлены значимые различия по содержанию ТГ между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени ($p = 0,008$), и значимая положительная корреляция уровня ТГ с выраженностью стеатоза печени ($r = 0,46$; $p = 0,001$). У 67 обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП старше 40 лет (95,7%) была выявлена “гипертриглицеридемическая талия”, являющаяся клиническим маркером метаболического синдрома (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%.

Уровень общего ХС в сыворотке крови обследованных составил 6,2 [5,9; 7,0] ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,9 [3,4; 4,4] ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,1 [1; 1,3] ммоль/л, ТГ – 2,1 [1,8; 2,5] ммоль/л. В целом у 90,9% обследованных отмечалось повышение уровня общего ХС,

у 79,2% – повышение ХС ЛПНП выше 3,37 ммоль/л., у 74,0% – снижение концентрации ХС ЛПВП (<1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин). Выявленные нарушения липидного обмена 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.

Показатели углеводного обмена

У 76,6% (n=59) обследованных пациентов с НАЖБП выявлены нарушения углеводного обмена, из них: у 33,8% (n=26) – нарушенная толерантность к глюкозе и у 74,0% (n=57) – нарушенная гликемия натощак. Выявленные нарушения углеводного обмена значительно чаще встречались в группе больных с НАСГ по сравнению с обследованными со стеатозом печени (78,1% и 63,6%, соответственно, $p=0,008$). Сочетание НГН и НТГ имели 31,2% обследованных с НАЖБП, 34,4% с НАСГ и 9,1% со стеатозом печени.

У 94,8% обследованных пациентов (n=73), отмечалась гиперинсулинемия натощак и инсулинорезистентность (по индексу HOMA-IR), причем в группе больных с НАСГ уровни базального инсулина и показателя HOMA-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 НАСГ – у 96,9% и 100% пациентов соответственно.

Были выявлены значимые положительные корреляции уровня инсулина и индекса HOMA-IR с выраженностью воспаления в печени ($r = 0,36$, $p = 0,026$ и $r = 0,35$, $p = 0,035$, соответственно) (рис.1).

Рисунок 1 (а, б). Корреляционные взаимосвязи показателей инсулинорезистентности с внутридольковой воспалительной инфильтрацией среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

Рисунок 1а

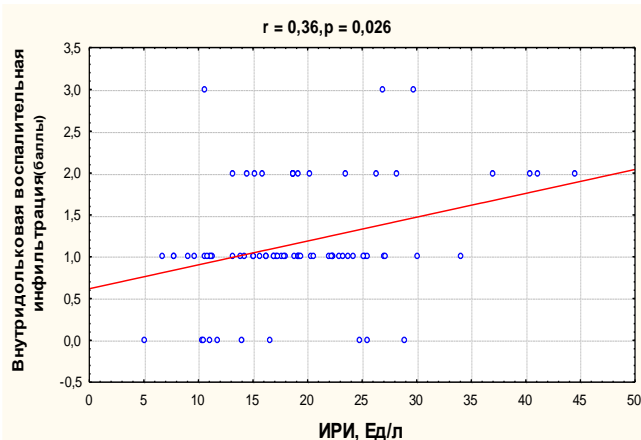
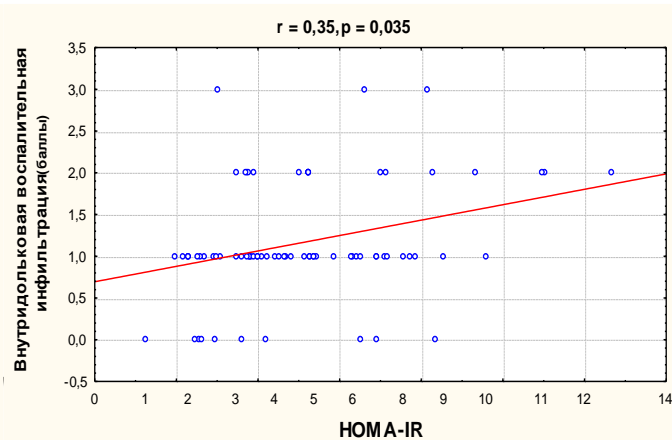


Рисунок 1б



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

Уровни печеночных аминотрансфераз

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. У 22,1% обследованных с НАЖБП (n=17) повышения печеночных аминотрансфераз выявлено не выявлено. Повышение активности аминотрансфераз, 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. Были выявлены статистически значимые различия по содержанию АЛТ ($p=0,04$) и АСТ ($p=0,04$) между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени.

Были выявлены значимые положительные корреляции активности аминотрансфераз 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.

Исследование уровня адипонектина

Многочисленные исследования показали, что низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП, в связи с чем в ходе нашей работы проведено определение концентрации адипонектина – единственного про-тективного адипоцитокина, обладающего противовоспалительными, противодиабетическими, ангио- и кардиопротективными свойствами. 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. 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 ($p = 0,007$). 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.

Выявлены отрицательные корреляции уровня адипонектина с воспалением в печени: индексом гистологической активности ($r = - 0,56$; $p = 0,007$) и внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = - 0,35$; $p = 0,013$), что подтверждают роль гипoadипоктинемии в развитии НАСГ (рис. 2). Корреляций уровня адипонектина с выраженностью фиброза и стеатоза печени не зарегистрировано.

Рисунок 2 (а, б). Корреляционные взаимосвязи концентрации адипонектина с выраженностью воспаления в печени среди обследованных с абдоминальным ожирением и НАЖБП (n = 77)

Рисунок 3а

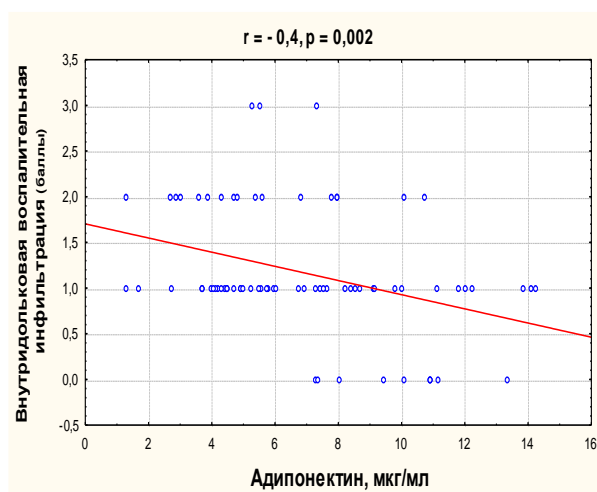
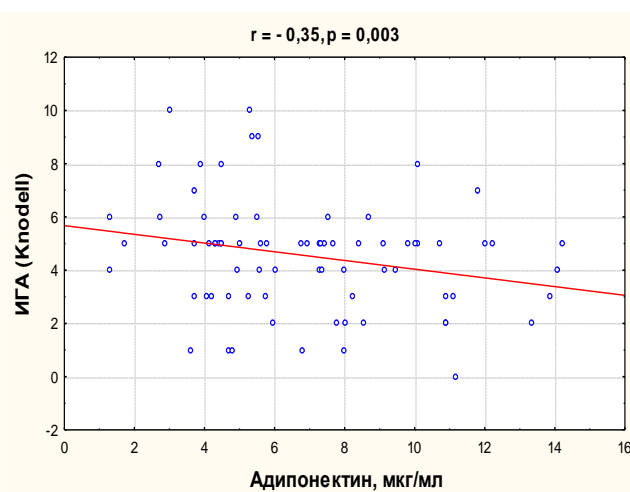


Рисунок 3б



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

В нашей работе мы также выявили значимые отрицательные корреляции уровня адипонектина с показателями инсулинорезистентности: индексом HOMA-IR ($r = -0,45$; $p = 0,023$) и концентрацией инсулина ($r = -0,35$; $p = 0,024$), что подтверждает роль гипоадипонектинемии в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Кроме того, выявлена значимая положительная корреляция адипонектина 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.

Маркеры системного воспаления

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, характерного для абдоминального ожирения, нами был исследован уровень СРБ в сыворотке крови. 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 (максимум – $12,9$ мг/л) vs $0,1 [0,5; 0,7]$ мг/л ($p = 0,005$); при этом у $30,0\%$ отмечалось повышение концентрации СРБ выше верхней границы референсного интервала ($>5,0$ мг/л). 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.

Выявлены значимые положительные ассоциации уровня СРБ со всеми антропометрическими показателями: ИМТ, массой тела и ОТ, а также концентрацией инсулина в сыворотке крови и показателем инсулинорезистентности HOMA-IR, что подтверждает

данные о взаимосвязях воспаления и абдоминального ожирения, и указывает 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.

Показатели системы фибринолиза

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 и участвующий в развитии сочетанных с НАЖБП нарушений: сердечно-сосудистых и атеросклеротических. 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 абсолютного большинства обследованных (98,7%, n = 76) было выявлено повышение активности ИАП-1 выше верхней границы референсного интервала (43 нг/мл), что свидетельствовало о подавлении фибринолиза. Причем в группе пациентов с НАСГ активность ИАП-1 в плазме крови была значимо более высокой, по сравнению с обследованными со стеатозом печени: 104,5 [85,4; 115,6] нг/мл vs 70,2 [59,0; 90,4] нг/мл (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, что свидетельствует об ассоциированном развитии недостаточности фибринолиза (и, следовательно, протромбогенного состояния) и хронического воспалительного процесса по мере прогрессирования ожирения и взаимосвязанных с ними инсулинорезистентности, что в совокупности может проиводить к повышению риска развития кардиометаболических заболеваний у данной категории больных. Значимых корреляций уровня ИАП-1 с морфологическими изменениями в печени при НАЖБП не выявлено.

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, 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. 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).

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 HOMA-IR), свидетельствуют об усилении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП. Уровни E-селектина и ICAM-1 значимо коррелировали с показателями воспаления в печени, а также выраженностью фиброза печени.

При изучении взаимосвязей адипонектина, СРБ, ИАП-1 и маркеров дисфункции эндотелия, выявлено сочетание данных нарушений и их усугубление по мере прогрессирования НАЖБП, что свидетельствует об ассоциированном развитии хронического воспалительного процесса, недостаточности фибринолиза и гипoadипонектинемии.

Суммируя результаты первого этапа работы, можно сделать вывод о том, что НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением характеризуется развитием целого комплекса кардиометаболических нарушений, ассоциированных с показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, а также хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза и снижением уровня адипонектина, что в совокупности может влиять на риск развития ССЗ и СД 2 типа у данной категории больных и диктует необходимость более тщательного обследования больных ожирением и НАЖБП с целью раннего выявления и коррекции имеющихся метаболических нарушений.

Открытое, проспективное, рандомизированное исследование

На втором этапе проведен сравнительный анализ эффективности немедикаментозной и комбинированной терапии для лечения больных абдоминальным ожирением с НАЖБП и коррекции ассоциированных с ними кардиометаболических нарушений

Динамика 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%). Кроме того, группы различались по распределению пациентов, достигших разной степени

снижения массы тела. Так, в группе комбинированной терапии клинически значимого снижения массы тела – не менее 5% – достигли 72,5% пациенток, в то время как в группе немедикаментозной терапии – лишь 40,5%.

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.

Результаты лабораторного обследования пациентов до и после лечения представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей в группе комбинированной терапии (n = 40)

Показатель Me [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
ТГ, 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'), 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 [1,6; 5,4]	1,9 [1,0; 2,9]	<0,0001

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

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в группе немедикаментозной терапии (n = 37)

Показатель Me [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
ТГ, 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'), 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

Динамика биохимических показателей

По истечении 12 месяцев терапия метформином привела к значимому улучшению целого ряда биохимических параметров липидного и углеводного обмена, 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 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. 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.

Терапия метформином также сопровождалась улучшением липидного спектра крови: снижением уровня общего ХС на 0,6 ммоль/л (9,7%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,5 ммоль/л (13,2%; $p < 0,0001$), а ТГ – 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 ХС снизился на 0,4 ммоль/л (6,3%; $p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 0,3 ммоль/л (7,7%; $p < 0,0001$), а ТГ – 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.

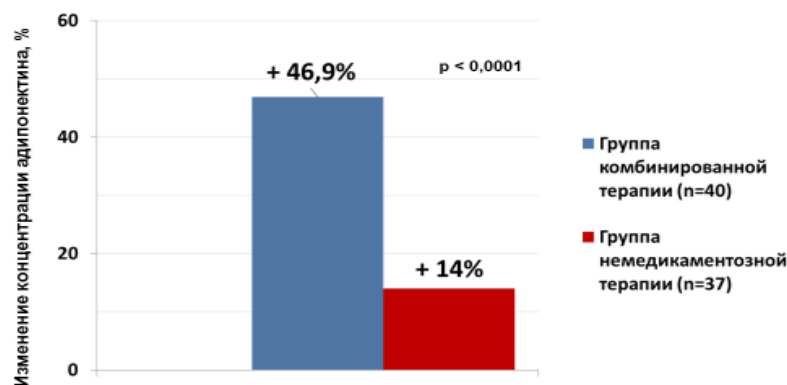
По истечении 12 месяцев комбинированной терапии у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП отмечалось значимое снижение печеночных трансаминаз в сыворотке крови: медиана концентрации АЛТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%; $p < 0,0001$), АСТ – на 8,2 Ед/л (21,9%; $p < 0,0001$), а ГГТП – на 13,2 Ед/л (27,2%; $p < 0,0001$). 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. 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.

Динамика адипонектина

По завершении курса комбинированной терапии, включавшей прием метформина, у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП было выявлено значимое повышение уровня адипонектина в сыворотке крови на 3,0 мкг/мл (46,9%, $p < 0,0001$), которое не зависело от снижения массы тела, ИМТ, ОТ и улучшений параметров углеводного обмена (рис. 3). 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 ($p = 0,051$).

Рисунок 3. Сравнительный анализ динамики уровня адипонектина в группе комбинированной терапии (n = 40) и группе немедикаментозной терапии (n = 37)



Динамика С-реактивного белка и ИАП-1

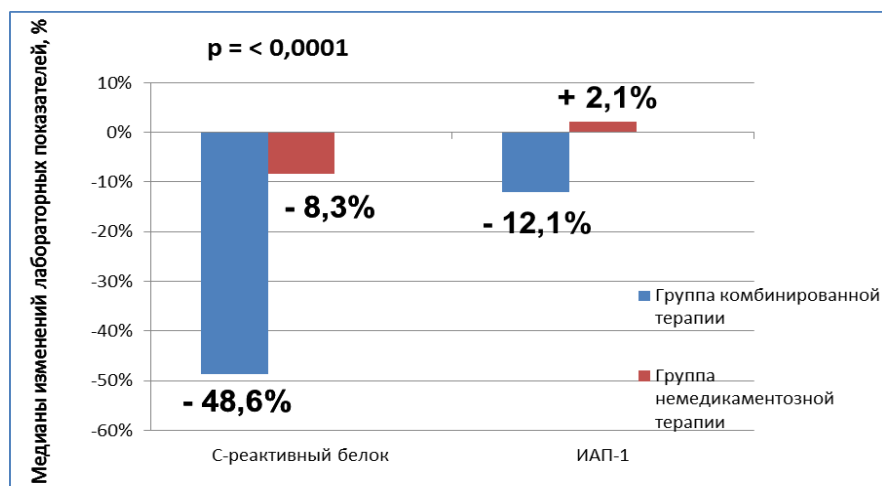
Одной из поставленных нами задач было сравнение эффективности двух терапевтических подходов: немедикаментозной и комбинированной терапии для коррекции провоспалительных и протромбогенных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП. В группе комбинированной терапии по истечении 12 месяцев 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. 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 изучении параметров фибринолиза, 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. При этом 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 те-

рапии, 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 (рис. 4).

Рисунок 4. Сравнительный анализ динамики СРБ и ИАП-1 в группе комбинированной терапии (n = 40) и группе немедикаментозной терапии (n = 37)



Таким образом, 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.

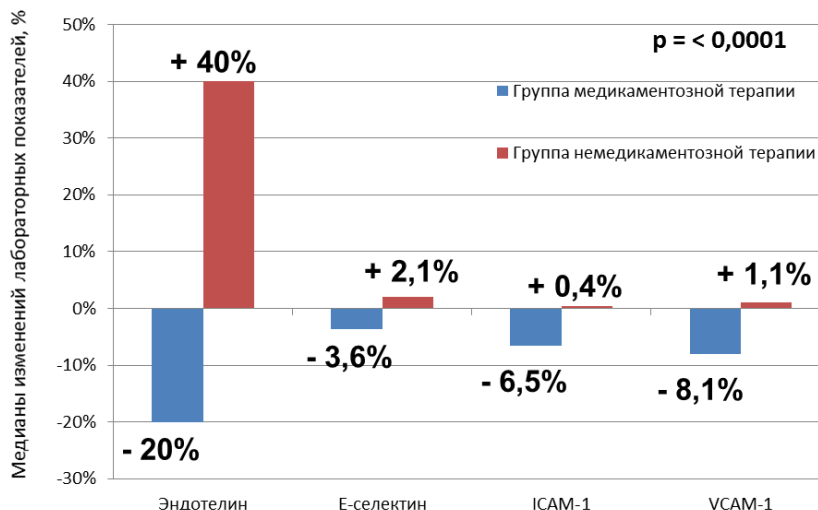
Динамика маркеров дисфункции эндотелия

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. Изменение маркеров дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела, ОТ и ИМТ), то есть снижение маркеров 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, уменьшение 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.

Значимых изменений маркеров дисфункции эндотелия в группе немедикаментозной терапии по завершении курса терапии выявлено не было ($p > 0,05$), более того отме-

чалась тенденция к повышению данных показателей, что может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования ИР и НАЖБП (рис. 5).

Рисунок 5. 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 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.

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 – аб-

доминантное 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, Е-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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. «Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении», обзор литературы, К.А.Комшилова, Е.А.Трошина, С.А.Бутрова, журнал «Ожирение и метаболизм», 3, 2011; 3-12.
2. Тезисы “Cardiometabolic risk factors in obese at different stages of clinical and morphological Nonalcoholic fatty liver disease”, К. А. Komshilova, abstract, European Congress on Obesity (ECO2012), Obesity Facts, Vol. 5, Suppl. 1, 2012, May 2012
3. «Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени», К.А.Комшилова, Е.А.Трошина, журнал «Лечение и профилактика», 1(2), 2012, 99-109.
4. «Кардиометаболические факторы риска на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением», Комшилова К.А., Трошина Е.А., Богомолов П.О., Ильин А.В, журнал «Ожирение и метаболизм», 3 (32), 2012, 21-7.
5. «Эффективность метформина у больных абдоминальным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени», Комшилова К.А., Богомолов П.О., Буеверов А.О., Трошина Е.А., Бутрова С.А, журнал «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», №4, 2014, 16-24
6. Тезисы «Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese and cardiometabolic risk factors», К. А. Komshilova, abstract, Obesity Facts, 7 (suppl 1), may 2014.
7. Глава: «Неалкогольная жировая болезнь печени и морбидное ожирение», К.А. Комшилова, П.О. Богомолов, Е.А.Трошина, монография «Морбидное ожирение» под редакцией академика РАН И.И. Дедова, МИА Москва, 2014, 140-61,
8. «Адипонектин и показатели метаболизма глюкозы и липидов на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением», Комшилова К.А., Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В, Платонова Н.М, журнал «Терапевтический архив», №10, 2014; 27-32
9. Тезисы: “Effect of metformin on cardiometabolic risk factors in patients with abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)”, Komshilova K.A., Troshina E.A., Ershova E.V., Mazurina N.V., abstract, 22nd European Congress on Obesity (ECO2015), Prague, may 2015, Obesity Facts 2015; 8 (suppl 1): 208.
10. “Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция”, Комшилова К.А., Трошина Е.А., журнал «Ожирение и метаболизм», 2, 2015, 34-8.
11. “Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени”, Комшилова К.А., Трошина Е.А., Consilium Medicum, №04, 2015; 59-61.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ТЕКСТЕ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- ИМТ – индекс массы тела
- ИГА – индекс гистологической активности
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- 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
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХС – холестерин
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
- 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)
- NAS – шкала оценки активности НАЖБП (Non-alcoholic fatty liver disease activity score)
- VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
(Vascular Cell Adhesion Molecule 1)