

На правах рукописи

**ТОПИЛЬСКАЯ НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И  
ТЕРАПИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук  
Научно-исследовательский институт питания РАМН

**Научный руководитель:**  
член-корреспондент РАМН,  
профессор

**Каганов Борис Самуилович**

**Официальные оппоненты:**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

**Максимов Валерий Алексеевич**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Абдурахманов Джамал Тинович**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Защита состоится «24» октября 2011 г. в 14-00 ч. на заседании Диссертационного совета Д.001.002.01 при НИИ питания РАМН (109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ питания РАМН (г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14)

Автореферат разослан «    » сентября 2011 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор

**Коденцова В.М.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы.**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – актуальная проблема современной гепатологии в связи с высокой распространенностью (до 20-30% населения в развитых странах), трудностями диагностики и возможностью прогрессирования процесса [Day С., 2010].

В то же время, данные о распространённости этого заболевания в России и мире противоречивы, что связано с различиями в используемых критериях диагностики НАЖБП [Лазебник Л.Б., 2009; Day С., 2007].

НАЖБП строго ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией и в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома [Bedogni G., 2005].

НАЖБП представлена двумя клиническими формами: жировым гепатозом и неалкогольным стеатогепатитом. Жировой гепатоз имеет благоприятное течение, тогда как неалкогольный стеатогепатит характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом, который может прогрессировать и приводить к циррозу печени, печеночноклеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме [Harrison, 2003]. Клиническое течение НАЖБП изучено недостаточно, болезнь зачастую протекает бессимптомно. Биохимические показатели крови, отражающие состояние и функцию печени, могут быть в пределах нормальных значений и единственным показателем, свидетельствующим о возможности развития стеатогепатита, является повышение уровня сывороточных трансаминаз [Мухин Н.А., 2009; Каганов Б.С., 2009].

В лечении НАЖБП первостепенным и патогенетически обоснованным являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни [Torres D., 2008]. Диетотерапия является наиболее эффективным методом профилактики и лечения НАЖБП, причем основное значение при этом имеет не только снижение энергетической ценности, но и модификация макронутриентного состава рациона – углеводного и жирового компонентов [Zivkovic A., 2008]. Однако, до настоящего времени не определены наиболее эффективные рационы лечебного питания и не изучен характер воздействия комбинированной диетотерапии и фармакотерапии на клиническое течение НАЖБП.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР НИИ питания РАМН в рамках темы №103 «Изучение распространенности, исследование патогенетических механизмов и разработка критериев диагностики и стандартов комплексной терапии ожирения».

**Цель исследования:**

Определение критериев диагностики, изучение клинического течения и оценка эффективности различных вариантов дието- и фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту выявления НАЖБП у пациентов с ожирением.
2. Провести оценку пищевого статуса у пациентов с НАЖБП.
3. Изучить клиническую картину и течение жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита.
4. На основании полученных данных определить дифференциально-диагностические критерии жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита.
5. Оценить эффективность персонифицированной диеты с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов у пациентов с НАЖБП.
6. Оценить эффективность комплексной терапии, включающей персонифицированную диету и урсодезоксихолевую кислоту или метформин, у пациентов с НАЖБП.

**Научная новизна.**

Впервые проведен анализ частоты выявления НАЖБП у пациентов с ожирением в Российской Федерации.

Впервые установлено наличие при неалкогольном стеатогепатите корреляционной зависимости между выраженностью фиброза печени и индексом массы тела, процентным содержанием жировой ткани, индексом инсулинорезистентности НОМА и индексом отношения окружности талии к окружности бедер.

Впервые показано, что использование персонифицированной диеты с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов при НАЖБП сопровождается положительными изменениями показателей состава тела, лабораторных параметров, а при НАСГ - также и снижением воспалительной активности в ткани печени.

**Практическая значимость.**

Разработан алгоритм обследования пациентов с ожирением для ранней диагностики НАЖБП, включающий ультразвуковое исследование печени, ультразвуковую эластографию печени, использование опросников (для выявления факта злоупотребления алкоголем), определение гормонального профиля и выраженности инсулинорезистентности, а

также ряда биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени.

Установлено, что разработанный персонафицированный рацион с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов для пациентов с НАЖБП способствует улучшению показателей функции печени, углеводного и жирового обмена и повышению чувствительности тканей к инсулину.

Показано, что один из вариантов комбинированной терапии (персонафицированная диетотерапия и метформин) способствует ускорению нормализации показателей углеводного обмена и функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на XI, XII Всероссийских конгрессах диетологов и нутрициологов (Москва, 2009, 2010), Конференции Европейского общества по изучению болезней печени (Болонья, 2009), Международной конференции по изучению печени (Ганновер, 2009), Конгрессе «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2009), Конференции молодых ученых по гастроэнтерологии и гепатологии Европейского общества гастроэнтерологов (Берлин, 2010), III Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011), 18-м Европейском конгрессе по ожирению (Стамбул, 2011).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в учебном процессе для ординаторов, аспирантов и врачей в клинике НИИ питания РАМН, на кафедре диетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, в терапевтических отделениях ГКБ №4 г. Москвы.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, и 2 главы в монографии.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из 5 глав, изложена на 162 страницах, включает 40 таблиц и 48 рисунков. Список литературы включает 164 источника, из них 32 отечественных и 132 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 429 пациентов с ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) - 160 мужчин и 269 женщин в возрасте от 22 до 69 лет (средний возраст по группе -  $44,9 \pm 11,8$  лет). Критериями исключения были: наличие факта злоупотребления алкоголем (оценка по вопросу AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г этанола в сутки), прием гепатотоксических препаратов, вирусные и аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, сахарный диабет 1 типа, инсулинопотребный сахарный диабет 2 типа.

Из 429 вошедших в работу больных с ожирением у 398 (92,8%) в результате комплексного клиничко-лабораторного обследования была диагностирована НАЖБП. Среднее значение ИМТ в группе пациентов с НАЖБП составило  $36,1 \pm 4,7 \text{ кг/м}^2$ , при этом 1 степень ожирения была диагностирована у 49,5%, 2 степень – у 27,0% и 3 степень ожирения – у 23,5% больных.

Среди 398 пациентов с НАЖБП у 281 (70,6%) был диагностирован жировой гепатоз (ЖГ) и у 117 (29,4%) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

По структуре сопутствующей патологии при НАЖБП не было обнаружено существенных отличий в группах ЖГ и НАСГ. Наиболее часто при НАЖБП выявлялись дислипидемия (98,3%), артериальная гипертензия (44,4%), метаболический синдром (38,0%), нарушение толерантности к углеводам (38,2%) и гастрит (36,1%), реже - язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки (24,7%), сахарный диабет 2 типа (12,4%), ишемическая болезнь сердца (11,1%), синдром раздраженного кишечника (9,6%).

Вошедшие в исследование больные госпитализировались в отделение гастроэнтерологии и гепатологи (зав. - проф. В.А. Исаков) НИИ питания РАМН.

Для постановки диагноза и в ходе динамического наблюдения в клинике НИИ питания РАМН пациентам проводили ультразвуковую эластографию и стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени (зав. кабинетом УЗ-диагностики – А.В. Чуракова).

Для проведения пункционной биопсии печени пациенты направлялись в хирургическое отделение (зав. – д.м.н. Ю.В. Иванов) клинической больницы №83 ФМБА России. Морфологическое исследование гепатобиоптатов проводилось в патологоанатомическом отделении (зав. – проф. И.А. Казанцева) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

*Оценку пищевого статуса* проводили с использованием методики «Нутритест ИП-3», разработанной в НИИ питания РАМН (2008) и включавшей:

- оценку фактического питания методом частотного анализа (с помощью компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003-2005 гг.);
- определение ряда антропометрических показателей: масса тела, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ);
- исследование методом биоимпедансометрии (анализатор «АВС-01», фирма «МЕДАСС», Россия) ряда показателей состава тела: содержание жировой массы, тощей массы, активной клеточной массы, общей жидкости (совместно с к.м.н Ю.П. Поповой);
- оценку энерготрат покоя методом непрямой респираторной калориметрии с помощью портативного калориметра «Fitmate» (фирма COSMED, Италия).

*Исследование лабораторных показателей* проводили в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (зав. – проф. Т.Б. Сенцова) НИИ питания РАМН. Биохимические показатели (общий билирубин, прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, общий холестерин, холестерин липопротеиды низкой плотности, холестерин липопротеиды высокой плотности, триглицериды, общий белок, альбумин, мочевины, трансферрин) определяли на анализаторе фирмы «Konelab 30i» (Финляндия). Содержание в крови инсулина, С-пептида, лептина, свободных жирных кислот определяли на иммуноферментном анализаторе (фирма MultiScan+, Финляндия). Индекс инсулинорезистентности (ИИР) НОМА (Homeostatic Model Assessment) определяли расчетным методом по формуле D.R. Matthews и соавт. (1985).

*Дието- и фармакотерапия.* Всем пациентам с НАЖБП назначали персонализированный рацион (ПР) с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов. Энергетическую ценность (ЭЦ) рациона рассчитывали для каждого пациента индивидуально, исходя из параметров оценки пищевого статуса, по формуле:  $ЭЦ_{(ккал/сут)} = К \times УОО$ , где К – коэффициент определения физической активности, УОО – уровень основного обмена. С учетом литературных данных об эффективности низкокалорийных рационов у пациентов с НАЖБП проводили редукцию полученной калорийности на 15-20% [Wing R., 2010].

Состав макронутриентов рассчитывали согласно рекомендациям ВОЗ [2003], при этом общие жиры составляли менее 30%, общие углеводы – более 55%, белок - 10-15% от ЭЦ рациона. Модификацию рациона проводили за счет углеводного (значительная редукция рафинированных углеводов и увеличение квоты сложных) и жирового (увеличение квоты моно- и полиненасыщенных жирных кислот и редукция насыщенных) компонентов [Zivkovic A., 2008]. Использовали общепринятое распределение ЭЦ по приемам пищи: завтрак – 30%, обед - 40%, ужин – 20-25%, прием пищи на ночь – 5-10% от общей ЭЦ.

Динамическое наблюдение проводили за 234 пациентами с НАЖБП (117 с ЖГ, 117 с НАСГ), получавших диету и фармакотерапию, в течение 12 мес. Клинико-лабораторное обследование проводили до начала лечения, через 3, 6 и 12 мес терапии.

В зависимости от схемы терапии группы пациентов с ЖГ и НАСГ были разделены на 4 подгруппы каждая (табл. 1). Шесть подгрупп (А, В, С, Е, F, G) были сформированы по методу случайной рандомизации, при этом пациенты этих подгрупп получали или только персонализированную диету (подгруппы А и Е) или комбинированную диету- и фармакотерапию: урсодезоксихолевую кислоту (подгруппы В и F) или метформин (подгруппы С и G). Пациенты подгрупп D и H отказались от соблюдения диеты и приема лекарственных препаратов и составили подгруппы контроля.

**Таблица 1. Подгруппы пациентов с НАЖБП, получающих различные варианты диеты и фармакотерапии (n=234)**

Жировой гепатоз (n=117)	Неалкогольный стеатогепатит (n=117)	Вариант терапии
А, n=30	Е, n=30	Персонализированная диета
В, n=30	F, n=27	Комбинированная терапия: персонализированная диета и урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк, Dr. Falk Pharma)
С, n=27	G, n =30	Комбинированная терапия: персонализированная диета и метформин (Глюкофаж, Nусomed, Норвегия)
D, n=30	H, n =30	Без диету- или фармакотерапии (подгруппа контроля), n=30

**Статистическая обработка данных.** Полученные результаты обработаны статистически с помощью программ «СТАТИСТИКА» и SPSS 17.0. Результаты представлены в виде средних величин, стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ), а также медиан и квартилей (для показателей с распределением, отличным от распределения Гаусса). Достоверность различий выборок проводили по непараметрическим критериям Манна-Уитни-Вилкоксона; в случае нормального распределения показателей достоверность различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ . При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции Spearman, доверительные интервалы коэффициента корреляции, а также значимость его отличия от нуля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Частота выявления НАЖБП у пациентов с ожирением*

НАЖБП у пациентов с ожирением диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования. Исключали альтернатив-



ные причины стеатоза (злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксических лекарственных препаратов, вирусные и аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления). При УЗ-исследовании определяли наличие стеатоза и выраженность фиброза ткани печени. Определение стадии заболевания (ЖГ или НАСГ) проводили на основании биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) и результатов морфологического исследования гепатобиоптатов (наличие и выраженность стеатоза, некро-воспалительной реакции и фиброза).

В результате проведенного нами исследования у 398 (92,8%) из 429 пациентов с ожирением была диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени. Диагноз ЖГ (стеатоз без воспалительной реакции в печени) был установлен у 281 (70,6%) из 398 пациентов с НАЖБП. Признаки НАСГ (синдром цитолиза по результатам биохимического исследования и морфологическое подтверждение воспалительно-некротической активности в ткани печени) были выявлены у 117 (29,4%) из 398 больных, при этом у 2 (0,5%) из 117 пациентов с НАСГ был диагностирован цирроз печени.

#### ***Пищевой статус пациентов с НАЖБП***

При анализе фактического питания 398 пациентов с НАЖБП в домашних условиях нами было установлено, что их питание характеризовалось повышенной калорийностью: ЭЦ составила  $3245,41 \pm 1210,90$  ккал/сут. Повышение калорийности рациона было обусловлено избыточным потреблением основных макронутриентов: белков ( $108,3 \pm 49,9$  г/сут), жиров ( $157,4 \pm 60,0$  г/сут) и углеводов ( $350,2 \pm 197,5$  г/сут). Состав жирового компонента рациона характеризовался избыточным потреблением НЖК ( $47,9 \pm 23,5$  г/сут) и  $\omega$ -6 ПНЖК ( $37,8 \pm 19,8$  г/сут), избыточным потреблением рафинированных углеводов – моно- и дисахаров ( $119,8 \pm 69,8$  г/сут) и недостаточным потреблением крахмала ( $153,1 \pm 131,7$  г/сут). Содержание пищевых волокон в рационе было значительно снижено и составило, в среднем,  $6,8 \pm 2,1$  г/сут.

В группе из 281 пациента с ЖГ было установлено достоверно большее потребление НЖК ( $54,3 \pm 27,5$  г и  $41,8 \pm 17,0$  г,  $p=0,025$ ), холестерина ( $308,4 \pm 227,7$  мг и  $204,9 \pm 42,8 \pm 86,6$  мг,  $p=0,008$ ) и крахмала ( $177,6 \pm 132,9$  г и  $129,1 \pm 127,2$  г,  $p=0,0014$ ), чем в группе из 117 пациентов с НАСГ.

При оценке показателей композиционного состава тела у пациентов с НАЖБП было выявлено достоверное увеличение содержания жировой массы ( $38,6 \pm 7,2$  кг,  $p<0,05$ ), тощей массы ( $60,7 \pm 6,3$  кг,  $p<0,05$ ) и активной клеточной массы ( $37,2 \pm 4,8$  кг,  $p<0,05$ ) относительно нормальных величин. Не было выявлено достоверных различий по составу тела в группах больных с ЖГ и НАСГ (табл. 2).

При оценке метаболического статуса методом непрямой респираторной калориметрии у 234 пациентов с НАЖБП нами было выявлено недостоверное снижение энерготрат покоя относительно нормальных показателей ( $1746,3 \pm 228,7$  и  $1841,0 \pm 200,3$  ккал, соотв.,  $p > 0,05$ ). При этом в группе пациентов с ЖГ было выявлено незначимое снижение показателей относительно нормальных значений ( $1664,9 \pm 177,6$  ккал и  $1831,1 \pm 213,4$  ккал.,  $p > 0,05$ ); у 72,7% больных полученные значения находилась в пределах нормы. В группе НАСГ средние значения энерготрат покоя составили  $1827,6 \pm 279,8$  ккал и не имели достоверных различий по сравнению с нормой ( $1846,1 \pm 118,2$  ккал,  $p > 0,05$ ); у 48,3% пациентов отмечалось повышение основного обмена относительно нормы. Достоверных различий по величинам энерготрат покоя в группах ЖГ и НАСГ не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2. Показатели состава тела у пациентов с НАЖБП при определении методом биоимпедансометрии**

<i>Показатель</i>	<i>Норма</i>	<i>НАЖБП</i>	<i>ЖГ</i>	<i>НАСГ</i>
ЖМ, кг	$15,5 \pm 0,3$	$38,6 \pm 7,2$	$38,8 \pm 7,1$	$38,4 \pm 7,2$
ТМ, кг	$56,3 \pm 1,2$	$60,7 \pm 6,3$	$60,7 \pm 5,7$	$60,7 \pm 6,9$
АКМ, кг	$30,0 \pm 0,7$	$37,2 \pm 4,8$	$37,8 \pm 4,7$	$36,6 \pm 4,9$
Общая жидкость, кг	$41,7 \pm 0,9$	$41,1 \pm 6,8$	$41,3 \pm 6,2$	$40,9 \pm 7,3$

Примечание: ЖМ – жировая масса, АКМ – активная клеточная масса, ТМ – тощая масса.

Таким образом, выявленные изменения пищевого статуса, а именно: увеличение калорийности рационов больных НАЖБП в домашних условиях (за счет избыточного потребления белка, жиров и углеводов) и повышенное содержание жировой, тощей и активной клеточной массы (по данным биоимпедансометрии), свидетельствуют о нарушении основных параметров обмена при этой патологии, и следовательно, о необходимости использования в диетотерапии НАЖБП диетических персонафицированных рационов с контролируемым содержанием макронутриентов.

### ***Клиническая картина НАЖБП***

При анализе предъявляемых жалоб пациентами с НАЖБП ( $n=234$ ) было установлено, что наиболее часто их беспокоили дискомфорт и боли в области правого подреберья (62,3%), общая слабость (54,7%) и повышенная утомляемость (38,1%), при этом 23,5% пациентов не предъявляли жалоб. Не было выявлено значимых различий в структуре предъявляемых жалоб в группах ЖГ и НАСГ.

Анализ данных УЗИ печени у 234 пациентов с НАЖБП выявил наличие гепатомегалии (98,5%) и спленомегалии (8,7%), признаки повышенной эхогенности (100%), снижение

сосудистого рисунка (33,4% больных). Достоверных отличий в УЗ-картине при ЖГ и НАСГ выявлено не было. УЗ-признаки цирроза печени (гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, неровность контура, расширение воротной вены) были выявлены у 2 больных НАСГ.

Ультразвуковая эластография печени была проведена 53 больным с ЖГ и 70 – с НАСГ, при этом плотность ткани печени у пациентов группы ЖГ была недостоверно меньше ( $6,9 \pm 2,42$  кПа), чем в группе НАСГ ( $7,6 \pm 7,3$  кПа,  $p=0,18$ ). При проведении анализа выраженности фиброза печени достоверно чаще фиброз 4 стадии по Metavir выявлен у пациентов с НАСГ ( $p=0,01$ ), чем у пациентов с ЖГ (табл. 3).

**Таблица 3. Выраженность фиброза печени у пациентов с НАЖБП**

Стадия фиброза печени по Metavir	Доля больных с определенной стадией фиброза печени(%)		
	НАЖБП (n=123)	ЖГ (n=53)	НАСГ (n=70)
F0	26,4	26,4	26,4
F1	24,8	30,2	19,3
F2	24,2	26,4	22,2
F3	16,0	15,1	16,8
F4	8,6	1,9	15,3

Клинический анализ крови у 234 пациентов с НАЖБП не выявил отклонений от нормальных значений. Биохимические показатели крови у пациентов с ЖГ (n=117) находились в пределах референсных величин. В группе больных НАСГ отмечали умеренное повышение уровня сывороточных трансаминаз - АЛТ ( $98,8 \pm 34,9$  Ед/л) и АСТ ( $49,9 \pm 22,0$  Ед/л), а также ГГТП ( $72,9 \pm 40,7$  Ед/л).

В группе больных НАСГ показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубина (общего и прямого) значимо превышали соответствующие значения в группе пациентов с ЖГ, но при этом значения билирубина и ЩФ в обеих группах были в пределах референсного диапазона. Результаты биохимического исследования крови представлены в табл. 4.

При оценке изменений показателей гормонального профиля у 234 больных НАЖБП повышение уровня С-пептида было выявлено в 40,2%, инсулина – 25,7% и ИИР НОМА - в 88,0% случаев. Было выявлено, что в группе НАСГ значимо чаще, чем при ЖГ, отмечаются повышенные значения инсулина (35,9% и 15,4% соотв.,  $p=0,0003$ ) и С-пептида (52,1% и 28,2% соотв.,  $p=0,0002$ ). Достоверных различий в значениях ИИР НОМА в группах ЖГ и НАСГ выявлено не было (табл. 5).

Анализ липидограммы пациентов с НАЖБП выявил у них значительные отклонения, а именно - повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП (табл. 6). При сравнении показателей липидного спектра в группах ЖГ и НАСГ было выявлено, что в группе больных НАСГ имеет место более выраженное повышение среднего уровня холестерина, ХС ЛПОНП и ТГ; различия в уровне ХС ЛПНП и ХС ЛПВП были недостоверны ( $p>0,05$ ).

**Таблица 4. Биохимические показатели крови у пациентов с НАЖБП**

Показатель	Норма	ЖГ (n=117) 1	НАСГ (n=117) 2	P <sub>1-2</sub>
Общий белок, г/л	65,0-85,0	76,0±3,9	79,9±3,8	>0,05
Альбумин, г/л	35,0-50,0	46,7±3,5	47,2±3,1	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	0-20,0	14,6±5,0	18,9±6,5	0,01
Билирубин прямой, мкмоль/л	0-5,0	3,6±1,0	4,4±1,6	0,03
АЛТ, Ед/л	0-40,0	26,0±8,7	98,8±34,9	0,001
АСТ, Ед/л	0-40,0	21,9±6,8	49,0±22,0	0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	42,0-98,0	73,2±22,6	84,1±29,5	0,04
ГГТП, Ед/л	0-40,0	35,2±14,5	72,9±40,7	0,001
Мочевина, ммоль/л	3,0-9,2	5,0±0,8	4,9±1,1	>0,05
Трансферрин, г/л	2,0-3,6	2,7±0,2	2,5±0,4	>0,05
Базальная гликемия, ммоль/л	3,5-5,8	5,3±0,5	5,7±0,7	>0,05

При проведении корреляционного анализа между показателями антропометрических, лабораторных и УЗ-исследований в общей группе больных НАЖБП нами была выявлена достоверная прямая взаимосвязь средней силы между плотностью печени (при определении методом эластографии) и ИИР НОМА ( $R=0,33$ ,  $p=0,0002$ ), а также слабая прямая зависимость между плотностью печени и процентом отклонения содержания жировой массы от верхней границы нормы при определении методом биоимпедансометрии ( $R=0,2$ ,  $p=0,034$ ). Корреляционной взаимосвязи между плотностью печени и другими изучаемыми показателями (пол, возраст, ИМТ, индекс ОТ/ОБ, АЛТ, АСТ, ХС) в общей группе больных НАЖБП выявлено не было.

У больных НАСГ была выявлена корреляционная зависимость между показателями плотности печени (при определении методом эластографии), с одной стороны, и ИИР НОМА ( $R=0,41$ ,  $p=0,0004$ ), процентом отклонения содержания жировой массы от верхней границы нормы ( $R=0,30$ ,  $p=0,01$ ), индексом ОТ/ОБ ( $R=0,30$ ,  $p=0,01$ ) и ИМТ ( $R=0,32$ ,  $p=0,01$ ), с другой.

У больных с ЖГ корреляционной зависимости между изучаемыми показателями выявлено не было.

**Таблица 5. Показатели гормонального профиля у пациентов с НАЖБП**

Показатель	Норма	ЖГ (n=117) 1	НАСГ (n=117) 2	P <sub>1-2</sub>
Лептин, нг/мл	2,8-8,4	23,8±6,5	27,6±9,6	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	2-25	19,5±7,1	23,6±8,5	0,0003
C-пептид, нг/мл	0,5-3,2	3,4±1,8	4,1±1,6	0,0001
ИИР НОМА	менее 2,77	4,6±1,8	6,1±2,6	0,1

Пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием была проведена 30 пациентам с НАСГ. Показаниями к проведению пункционной биопсии были наличие явлений цитолиза и высокие значения плотности печени по результатам ультразвуковой эластографии (стадия фиброза печени F3-F4 по Metavir).

Макровезикулярный стеатоз 1<sup>й</sup> стадии (поражение менее 33% гепатоцитов) был выявлен у 9 (30%), 2<sup>й</sup> стадии (поражение от 33 до 66% гепатоцитов) - у 16 (53,8%), 3<sup>й</sup> стадии (поражение более 66% гепатоцитов) – у 5 (16,6%) пациентов (по классификации E. Brunt, 2002). Чаще отмечали минимальную выраженность воспалительно-некротической активности (у 56,6%), реже – умеренную (23,3%) и выраженную (20% больных). Фиброз 1<sup>й</sup> стадии был выявлен у 7 (23,3%), 2<sup>й</sup> стадии – у 15 (50%), 3<sup>й</sup> стадии – у 7 (23,3%) и 4<sup>й</sup> стадии – у 1 (3,3%) пациента с НАЖБП.

**Таблица 6. Липидограмма пациентов с НАЖБП**

Показатель	Норма	ЖГ (n=117) 1	НАСГ (n=117) 2	P <sub>1-2</sub>
ХС, ммоль/л	0-5,2	5,4±0,8	5,6±0,8	0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	0-2,2	3,4±0,9	3,4±0,8	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9-2,1	1,2±0,2	1,2±0,2	>0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0-0,8	0,9±0,4	1,0±0,4	0,002
ТГ, ммоль/л	0-1,7	1,9±0,8	2,3±0,9	0,001
СЖК, моль/л	0,1 – 0,5	1,7±1,0	1,7±0,8	>0,05

Таким образом, клиническая картина ЖГ характеризуется наличием ряда клинических и лабораторных изменений: абдоминальным ожирением (индекс ОТ/ОБ 1,01±0,08), избытком жировой ткани по данным биоимпедансометрии (38,8±7,1 кг), ультразвуковыми призна-

ками стеатоза печени, повышенными значениями ИИР НОМА ( $4,63 \pm 1,81$ ), общего холестерина ( $5,34 \pm 0,83$  ммоль/л), липопротеидов низкой плотности ( $3,35 \pm 0,86$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,92 \pm 0,78$  ммоль/л), свободных жирных кислот ( $1,7 \pm 0,8$  ммоль/л) и лептина ( $23,8 \pm 6,5$  нг/мл).

Клиническая картина НАСГ, помимо вышеназванных симптомов ЖГ, включает: синдром цитолиза (среднее значение АЛТ  $98,85 \pm 34,92$  Ед/л, АСТ -  $49,9 \pm 22,0$  Ед/л), холестаза (среднее значение ГГТП  $72,85 \pm 45,67$  Ед/л), признаки распространенного фиброза печени (стадии F3 и F4 по Metavir) по данным ультразвуковой эластографии, наличие воспалительной активности в ткани печени при морфологическом исследовании. Данные симптомы необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза между ЖГ и НАСГ.

### ***Оценка эффективности различных вариантов фармако- и диетотерапии НАЖБП.***

Для оценки эффективности различных вариантов фармако- и диетотерапии при ЖГ пациенты были разделены на подгруппы: А - персонифицированная диета (ПД, n=30), В – комбинированная терапия: ПД+УДХК (n=30), С – комбинированная терапия: ПД+метформин (n=27), D – пациенты, не получающие терапию (подгруппа контроля, n=30).

Анализ динамики *антропометрических показателей* у пациентов подгруппы А через 12 мес терапии выявил достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 10,4%,  $p < 0,0001$ ), ИМТ (на 10,8%,  $p < 0,0001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 3,4%,  $p < 0,001$ ). Вышеуказанные показатели также имели достоверное отличие при сравнении с контролем уже через 3 мес терапии.

У пациентов подгруппы В через 12 мес терапии отмечали достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 10,6%,  $p < 0,0001$ ), ИМТ (на 10,1%,  $p < 0,001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 4,1%,  $p < 0,001$ ); степень снижения данных показателей в подгруппе В не имела существенных различий по сравнению с подгруппой А ( $p > 0,05$ ). С 3-го мес наблюдения у пациентов подгруппы В масса тела, ИМТ и индекс ОТ/ОБ имели устойчивую тенденцию к снижению при сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , соотв.).

У пациентов подгруппы С через 12 мес лечения отмечено достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 14,2%,  $p < 0,0001$ ), ИМТ (на 12,4%,  $p < 0,0001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 4,7%,  $p < 0,001$ ). Степень снижения ИМТ носила более выраженный характер, чем в подгруппе А ( $p = 0,03$ ). Показатели массы тела, ИМТ и индекса ОТ/ОБ в подгруппе С имели достоверное различие при сравнении с контролем с 3-го мес лечения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ , соотв.).

По данным *биоимпедансометрии*, через 12 мес терапии у пациентов группы ЖГ процент относительного снижения жировой массы в подгруппах лечения А, В и С составил 15,6%, 16,0% и 20,4%, соотв., и имел достоверные отличия при сравнении с исходными показателями ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,0001$ , соотв.). При этом у пациентов подгруппы С снижение жировой массы имело более выраженный характер при сравнении с подгруппой А ( $p = 0,008$ ). Показатели тощей массы и активной клеточной массы на фоне различных вариантов терапии через 12 мес лечения значимо не изменялись при сравнении с исходными ( $p > 0,05$ ). Содержание общей жидкости в подгруппах А, В и С имело достоверное снижение при сравнении с исходными показателями уже через 3 мес лечения (табл. 7).

Процент относительного снижения жировой массы и содержания общей жидкости в подгруппах А, В и С достоверно отличались от соответствующих показателей в подгруппе контроля - D.

**Таблица 7. Динамика показателей состава тела у пациентов с ЖГ в процессе лечения**

Показатель	Подгруппа	Этапы исследования			
		До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения	Через 12 мес лечения
ЖМ, кг	А	34,1±1,2	30,8±1,2	29,6±1,2	28,7±1,0*
	В	40,0±2,2	36,9±2,2	35,7±2,4	34,3±2,4*
	С	43,4±2,6	39,2±2,5	36,9±2,5	34,9±2,5*
	D	39,2±1,8	38,2±1,9	39,3±1,7	39,5±2,4
АКМ, %	А	61,6±1,1	60,9±0,9	60,3±1,2	60,1±0,5
	В	63,4±0,9	62,8±1,2	63,0±0,7	62,4±0,9
	С	62,3±1,2	60,1±0,5	61,1±0,8	61,4±1,3
	D	64,8±1,0	65,1±0,8	64,7±1,1	67,2±1,5
ТМ, %	А	55,2±1,0	54,8±0,8	54,1±0,9	54,0±0,7
	В	54,2±1,6	53,3±0,9	53,4±1,1	53,0±0,8
	С	53,7±1,1	52,9±1,4	52,8±0,6	53,0±1,0
	D	56,3±1,4	55,7±1,0	56,7±1,7	55,9±1,1
Общая жидкость, кг	А	39,8±1,2	35,6±1,1	34,8±0,9	33,3±0,9*
	В	42,4±1,8	36,1±1,3	35,2±1,6	34,5±1,4*
	С	42,6±2,1	38,3±1,9	36,8±1,7	35,1±1,6*
	D	40,8±1,6	37,2±1,1	38,4±1,6	38,9±1,4

Примечание: ЖМ – жировая масса, АКМ – активная клеточная масса, ТМ – тощая масса, \*  $p < 0,05$  относительно исходного уровня

При оценке динамики *биохимических показателей* у пациентов подгруппы А через 12 мес терапии выявлено достоверное снижение относительно исходных величин ГГТП (на 30,1±3,7%,  $p < 0,001$ ), ХС (на 13,1±1,1%,  $p < 0,001$ ) и триглицеридов (на 70,9±11,0%,  $p < 0,0001$ ); показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ХС ЛПНП, базальной гликемии не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Показатели ГГТП, ХС и триглицеридов в подгруппе А были достоверно ниже по сравнению с подгруппой D ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ , соотв.).

Через 12 мес лечения в подгруппе В отмечалось достоверное снижение уровня ГГТП (на 39,6±5,6%,  $p < 0,0001$ ), ХС (на 16,3±3,4%,  $p < 0,001$ ), ЩФ (на 37,1±3,2%,  $p < 0,001$ ) и базаль-

ной гликемии (на  $16,9 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,01$ ) относительно исходных величин. При проведении сравнительного анализа с подгруппой D выявлены достоверные различия по данным показателям ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ , соотв.).

У пациентов подгруппы С через 12 мес терапии выявлено достоверное снижение относительно исходного уровня ЩФ (на  $20,5 \pm 4,4\%$ ,  $p < 0,01$ ), ХС (на  $15,6 \pm 3,5\%$ ,  $p < 0,01$ ), триглицеридов (на  $80,8 \pm 25,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровня базальной гликемии (на  $12,1 \pm 1,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Эти показатели в подгруппе С были достоверно ниже чем в подгруппе D ( $p < 0,001$ ). Уровень ЩФ и базальной гликемии в подгруппе С был также значимо ниже, чем в подгруппе А.

Анализ изменения показателей *гормонального профиля* у пациентов подгруппы А через 12 мес терапии показал достоверное снижение уровня лептина (на  $58,6 \pm 5,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и инсулина (на  $43,4 \pm 12,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению исходными данными. Более значимое снижение уровня лептина ( $p < 0,0001$ ), инсулина ( $p < 0,0001$ ) и С-пептида ( $p < 0,0001$ ) было выявлено в подгруппе А по сравнению с подгруппой D.

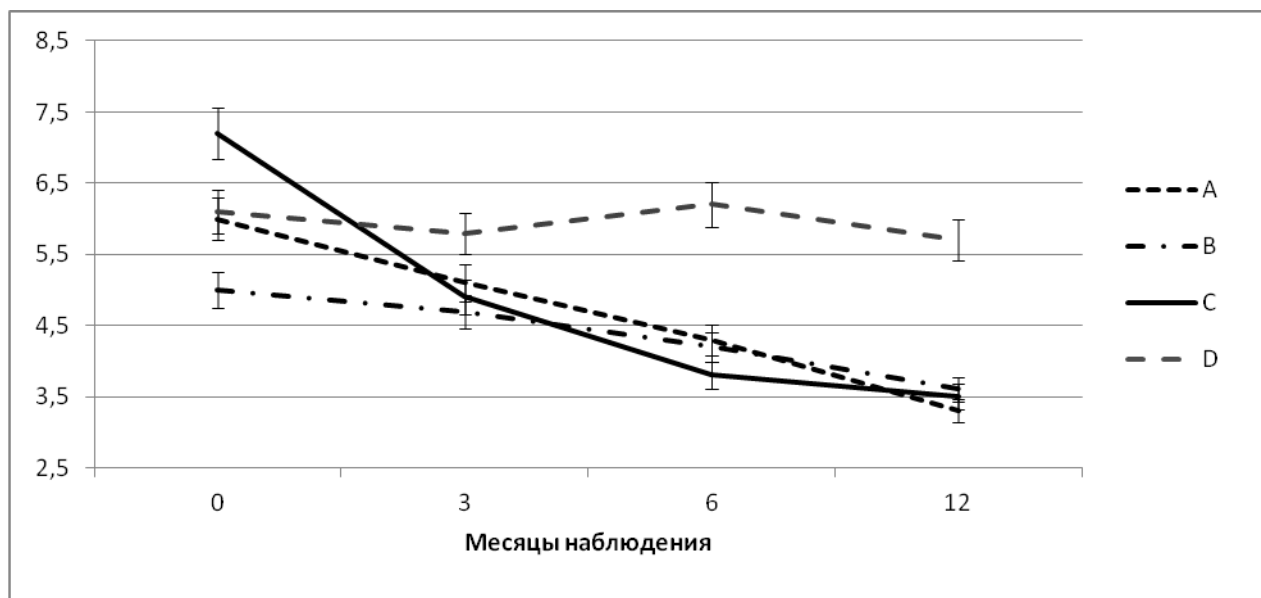
У пациентов подгруппы В через 12 мес терапии отмечалось значимое снижение уровня лептина (на  $50,9 \pm 6,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и инсулина (на  $64,1 \pm 19,9\%$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными показателями; при сравнении полученных результатов с подгруппой А достоверных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ). При сравнении результатов в подгруппах В и D выявлено достоверное снижение уровня лептина ( $p < 0,0001$ ), инсулина ( $p < 0,0001$ ) и С-пептида ( $p < 0,0001$ ) в подгруппе В.

У пациентов подгруппы С через 12 мес терапии отмечено достоверное снижение относительно исходного уровня лептина (на  $54,6 \pm 10,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ), инсулина (на  $103,6 \pm 27,3\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и С-пептида (на  $53,6 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), при этом более значимая динамика отмечалась у пациентов подгруппы С по сравнению с подгруппой А. К 12 мес наблюдения у пациентов подгруппы С отмечалась тенденция к нормализации показателей гормонального профиля.

Динамика изменения *ИИР НОМА* в ходе терапии представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, среди 117 пациентов с ЖГ через 12 мес терапии снижение средних значений ИИР НОМА в подгруппах составило: А –  $2,7 \pm 0,1$ , В –  $1,4 \pm 0,2$ , С –  $3,7 \pm 0,2$ , D –  $0,4 \pm 0,1$ . Снижение ИИР НОМА в подгруппах А и С было значимо с 3-го мес лечения ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями).

При проведении *эластографии печени* в динамике курса лечения у пациентов с ЖГ подгрупп А, В и С отмечено уменьшение выраженности фиброза, а именно - достоверное увеличение числа пациентов со стадиями фиброза F0 и F1 и уменьшение - со стадиями фиброза F3 и F4; выявленные изменения имели достоверные различия с подгруппой D (через 12 мес терапии  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соотв.).





**Рис. 1. Динамика ИИР НОМА у пациентов с ЖГ на фоне различных схем терапии**

Для оценки эффективности различных вариантов фармако- и диетотерапии пациенты с НАСГ были разделены на подгруппы: Е - персонафицированная диета (n=30), F – комбинированная терапия: ПД+УДХК (n=27), G –комбинированная терапия: ПД+метформин (n=30), H – без дието-и фармакотерапии (подгруппа контроля, n=30).

Анализ динамики *антропометрических показателей* у пациентов подгруппы Е через 12 мес терапии выявил достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 11,6%,  $p<0,0001$ ), ИМТ (на 13,3%,  $p<0,0001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 5,4%,  $p<0,0001$ ). Вышеуказанные показатели достоверно различались с подгруппой контроля D уже через 3 мес терапии ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$  и  $p<0,01$ , соотв.).

У пациентов подгруппы F через 12 мес терапии отмечали достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 10,8%,  $p<0,0001$ ), ИМТ (на 9,0%,  $p<0,001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 3,8%,  $p<0,001$ ); в подгруппах Е и D выявлены достоверные различия уже с 3-го мес наблюдения.

Через 12 мес лечения у пациентов подгруппы G отмечено достоверное снижение относительно исходного уровня массы тела (на 15,1%,  $p<0,0001$ ), ИМТ (на 14,7%,  $p<0,0001$ ) и индекса ОТ/ОБ (на 5,1%,  $p<0,001$ ). Следует отметить, что у пациентов подгруппы G (ПД+метформин) степень снижения ИМТ носила более выраженный характер, чем в группе Е (ПД,  $p=0,0001$ ). Показатели массы тела, ИМТ и индекса ОТ/ОБ в группе С имели достоверное различие при сравнении с группой контроля уже с 3-го мес лечения ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,05$ , соотв.).

Динамика показателей *состава тела* у пациентов с НАСГ в процессе лечения представлена в табл. 8. Через 12 мес лечения процент относительного снижения жировой массы в подгруппах Е, F, G составил  $14,2\pm 1,7\%$ ,  $12,4\pm 1,2\%$  и  $20,7\pm 6,5\%$ , соотв.; различия с под-

группой Н достоверны ( $p < 0,001$ ). Более выраженное снижение процента относительного изменения жировой массы было в подгруппе G (ПД+метформин) при сравнении с подгруппой E (ПД,  $p < 0,001$ ). Процент относительного снижения общей жидкости в подгруппах E, F, G составил  $13,6 \pm 2,1\%$ ,  $14,5 \pm 2,7\%$  и  $16,7 \pm 2,3\%$ , соотв., при этом не было выявлено достоверных различий.

При оценке динамики *биохимических показателей* у пациентов подгруппы E через 12 мес наблюдения выявлено снижение относительно исходных значений АЛТ (на  $68,2 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ), АСТ (на  $55,3 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ГГТП (на  $41,4 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ЩФ (на  $32,2 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ), холестерина (на  $15,0 \pm 1,7\%$ ,  $p < 0,01$ ), триглицеридов (на  $67,8 \pm 9,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровня базальной гликемии натощак (на  $14,2 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Выявлены достоверные различия по всем вышеуказанным показателям при сравнении с подгруппой контроля Н через 12 мес лечения ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 8. Динамика показателей состава тела у пациентов с НАСГ в процессе лечения**

Показатель	Подгруппа	Этапы исследования			
		До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения	Через 12 мес лечения
ЖМ, кг	E	$43,5 \pm 2,5$	$40,5 \pm 2,5$	$38,3 \pm 2,4$	$36,6 \pm 2,6^*$
	F	$40,9 \pm 2,9$	$38,1 \pm 2,8$	$37,5 \pm 2,7$	$36,0 \pm 2,7^*$
	G	$39,4 \pm 2,2$	$35,7 \pm 2,1$	$34,0 \pm 2,1$	$31,5 \pm 1,9^*$
	H	$38,9 \pm 2,0$	$37,3 \pm 1,9$	$38,2 \pm 2,3$	$38,8 \pm 2,3$
АКМ, %	E	$37,8 \pm 1,8$	$36,9 \pm 1,6$	$37,1 \pm 1,8$	$36,7 \pm 0,9$
	F	$38,2 \pm 2,0$	$37,7 \pm 1,6$	$37,9 \pm 1,3$	$37,6 \pm 1,0$
	G	$37,6 \pm 2,5$	$36,6 \pm 1,6$	$36,3 \pm 1,0$	$36,4 \pm 1,1$
	H	$35,7 \pm 1,3$	$36,1 \pm 1,2$	$35,9 \pm 1,0$	$35,7 \pm 1,2$
ТМ, %	E	$44,5 \pm 1,8$	$44,3 \pm 1,4$	$43,9 \pm 1,2$	$43,4 \pm 1,3$
	F	$46,8 \pm 1,0$	$46,3 \pm 1,1$	$46,7 \pm 1,4$	$46,1 \pm 1,5$
	G	$43,8 \pm 1,4$	$43,6 \pm 1,1$	$43,5 \pm 1,1$	$43,0 \pm 1,3$
	H	$44,7 \pm 1,2$	$44,3 \pm 1,0$	$45,7 \pm 0,9$	$45,5 \pm 1,4$
Общая жидкость, кг	E	$45,8 \pm 1,7$	$43,4 \pm 1,6$	$42,0 \pm 1,6$	$43,6 \pm 2,5^*$
	F	$47,5 \pm 1,8$	$42,2 \pm 1,7$	$40,6 \pm 1,8$	$39,4 \pm 1,5^*$
	G	$42,5 \pm 1,6$	$38,8 \pm 1,4$	$37,3 \pm 1,3$	$36,7 \pm 1,3^*$
	H	$42,0 \pm 1,9$	$40,5 \pm 1,8$	$40,9 \pm 2,0$	$40,8 \pm 1,9$

Примечание: \*  $p < 0,05$  относительно исходного уровня

У пациентов подгруппы F в динамике отмечено снижение относительно исходных значений уровня АЛТ (на  $53,2 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), АСТ (на  $44,9 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ГГТП (на  $53,2 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ЩФ (на  $39,9 \pm 2,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и триглицеридов (на  $95,3 \pm 16,7\%$ ,  $p < 0,01$ ) через 12 мес лечения. При сравнении результатов с подгруппой Н выявлены достоверные различия по уровню АЛТ ( $p < 0,001$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ) и ЩФ ( $p < 0,01$ ).

У пациентов подгруппы G через 12 мес лечения выявлено достоверное снижение АЛТ (на  $60,4 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ), АСТ (на  $54,6 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ГГТП (на  $49,7 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), ЩФ (на  $37,7 \pm 3,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), триглицеридов (на  $98,5 \pm 16,8\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровня базальной

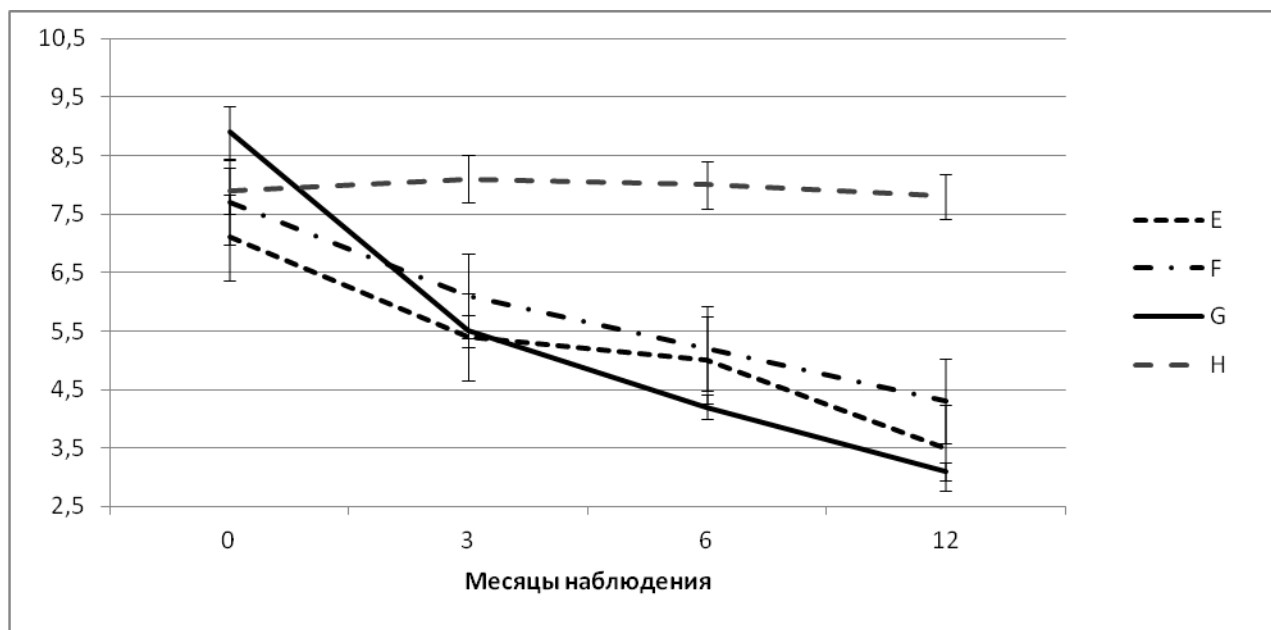
гликемии натощак (на  $21,3 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ) относительно исходных показателей. Снижение уровня АЛТ ( $p < 0,001$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ), ЩФ ( $p < 0,01$ ), ХС ( $p < 0,01$ ), триглицеридов ( $p < 0,01$ ) и базальной гликемии ( $p < 0,01$ ) было значимо более выражено в подгруппе G при сравнении с подгруппой H.

Гормональный статус пациентов подгруппы E через 12 мес лечения характеризовался снижением относительно исходных значений уровня лептина (на  $56,2 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,0001$ ), инсулина (на  $52,9 \pm 7,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и С-пептида (на  $41,9 \pm 4,8\%$ ,  $p < 0,0001$ ). При проведении сравнительного анализа с подгруппой H выявлены достоверные различия уже через 3 мес терапии ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ , соотв.).

У пациентов подгруппы F через 12 мес терапии выявлено снижение относительно исходных значений уровня лептина (на  $39,1 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ), инсулина (на  $50,7 \pm 7,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и С-пептида (на  $34,8 \pm 4,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Полученные результаты имели достоверные различия при сравнении с подгруппой H через 12 мес лечения ( $p < 0,001$ ).

У пациентов подгруппы G через 12 мес лечения отмечено достоверное снижение относительно исходного уровня содержания лептина (на  $63,8 \pm 11,2$ ,  $p < 0,00001$ ), инсулина (на  $105,7 \pm 10,4\%$ ,  $p < 0,00001$ ), С-пептида (на  $44,8 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Выявлены достоверные различия с подгруппой H с 3-го мес лечения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,00001$  и  $p < 0,01$  соотв.).

Динамика изменения *ИИР НОМА* в ходе терапии пациентов с НАСГ представлена на рис. 2. Среди 117 пациентов с НАСГ через 12 мес терапии снижение средних значений ИИР НОМА в подгруппах составило: E -  $3,6 \pm 0,2$ , F -  $3,4 \pm 0,1$ , G -  $5,8 \pm 0,2$ , H -  $0,1 \pm 0,01$ .



**Рис. 2.** Динамика ИИР НОМА у пациентов с НАСГ на фоне различных схем терапии.

При проведении *эластографии печени* в динамике 12 мес лечения у пациентов с НАСГ подгрупп Е, F и G отмечено уменьшение выраженности фиброза: выявлено достоверное увеличение числа больных со стадиями фиброза F0 и F1 ( $p < 0,05$ ) и уменьшение - стадиями фиброза F3 и F4 ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения имеют достоверные различия с подгруппой H.

Таким образом, у пациентов с НАЖБП разработанный персонафицированный рацион с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов способствует достоверно более выраженному снижению массы тела за счет жирового компонента (на  $16,9 \pm 1,6\%$ ); индекса инсулинорезистентности НОМА (на  $34,6 \pm 3,8\%$ ) и уровня свободных жирных кислот (на  $32,4 \pm 4,1\%$ ) через 12 мес лечения по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). При лечении метформином в сочетании с персонафицированной диетой у пациентов с ЖГ и НАСГ отмечается достоверно более выраженное снижение жировой массы (на  $20,4 \pm 1,5\%$  и  $20,7 \pm 1,1\%$ ) и индекса инсулинорезистентности НОМА (на  $40,5 \pm 4,6\%$  и  $53,4 \pm 3,4\%$  через 12 мес лечения), при сравнении с подгруппами, получающими только персонафицированную диетотерапию.

## **ВЫВОДЫ**

1. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностирована у 398 (92,8%) из 429 пациентов с ожирением, при этом жировой гепатоз выявлен у 70,3%, неалкогольный стеатогепатит – у 29,2%, цирроз печени - у 0,5% пациентов с НАЖБП.

2. Изменения пищевого статуса пациентов с НАЖБП характеризуются повышенной калорийностью рациона ( $3245,48 \pm 1210,04$  ккал/сут), значительным повышением доли в составе тела жировой ткани (на  $147,1 \pm 68,1\%$ ), тощей массы (на  $7,8 \pm 2,0\%$ ) и активной клеточной массы (на  $16,3 \pm 3,2\%$  от верхнего предела нормы).

3. Клиническая картина ЖГ характеризуется наличием абдоминального ожирения (индекс ОТ/ОБ  $1,01 \pm 0,08$ ), избытка жировой ткани по данным биоимпедансометрии ( $38,8 \pm 7,1$  кг), ультразвуковых признаков стеатоза печени, повышенных значений индекса инсулинорезистентности НОМА ( $4,63 \pm 1,81$ ), общего холестерина ( $5,34 \pm 0,83$  ммоль/л), липопротеидов низкой плотности ( $3,35 \pm 0,86$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,92 \pm 0,78$  ммоль/л), свободных жирных кислот ( $1,7 \pm 0,8$  ммоль/л) и лептина ( $23,8 \pm 6,5$  нг/мл).

4. Клиническая картина НАСГ, помимо признаков ЖГ, характеризуется наличием синдрома цитолиза (АЛТ  $98,85 \pm 34,92$  Ед/л), холестаза (ГГТП  $72,85 \pm 45,67$  Ед/л) и выраженным фиброзом печени (стадии F3 и F4 по Metavir по данным ультразвуковой эластографии).

5. Морфологическая картина неалкогольного стеатогепатита характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии, воспалительно-некротическими изменениями гепатоцитов (балонная дистрофия, лобулярное и портальное воспаление) и фиброзом разной степени выраженности.

6. Разработанный персонафицированный рацион с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов у пациентов с НАЖБП способствует достоверно более выраженному снижению массы тела за счет жирового компонента (на  $16,9 \pm 1,6\%$ ), индекса инсулинорезистентности НОМА (на  $34,6 \pm 3,8\%$ ) и уровня свободных жирных кислот (на  $32,4 \pm 4,1\%$  через 12 мес лечения) по сравнению с контролем.

7. При лечении метформином в сочетании с персонафицированной диетой у пациентов с НАЖБП отмечается достоверно более выраженное снижение жировой массы (на  $20,6 \pm 1,3\%$ ) и ИИР НОМА (на  $46,8 \pm 4,0\%$  через 12 мес лечения), чем у пациентов, получавших только персонафицированную диетотерапию.

8. Включение в комплексную терапию НАЖБП наряду с персонафицированной диетой урсодезоксихолевой кислоты существенно не влияет на динамику основных показателей пищевого статуса и клинической картины.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании пациентов с ожирением рекомендуется использование методик, направленных на раннее выявление НАЖБП, а именно: ультразвуковое исследование печени, определение биохимических показателей функции печени, наличие и степень выраженности инсулинорезистентности. Для дифференциальной диагностики ЖГ и НАСГ рекомендуется проведение биохимических анализов крови и морфологическое изучение ткани печени.

2. В терапию НАЖБП следует включать персонафицированную диету с контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов, что позволит улучшить липидный и углеводный обмен, а у больных НАСГ - уменьшить выраженность воспалительной активности в печени.

3. У пациентов с НАЖБП в схему терапии наряду с персонафицированным диетическим рационом рекомендуется включать метформин, оказывающий положительное влияние на темп снижения жировой массы и выраженность инсулинорезистентности.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК:**

1. Исаков В.А., Строкова Т.В., Павловская Е.В., Топильская Н.В. Диетотерапия при заболеваниях печени у детей //Вопросы питания. – 2009. - №5. – С. 11-19.
2. Труфанова Ю.М., Топильская Н.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Возможности ультразвуковой эластографии в оценке выраженности фиброза печени у лиц с избыточной массой тела //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №5 - с.19-27.
3. Топильская Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: критерии диагностики, клиническое течение и терапия //Инфекционные болезни. – 2010. - №4. - Т. 8. – С. 54-61.
4. Топильская Н.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Труфанова Ю.М., Каганов Б.С. Эффективность эластографии печени в определении стадии фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2011, - №6, – 56-64.

**Другие публикации:**

5. Павловская Е.В., Исаков В.А., Строкова Т.В., Топильская Н.В. Лечебное питание при болезнях печени //Детская гепатология/[под ред. Б.С. Каганова]. – М.: Издательство «Династия», 2009. –с 200-211.
6. Топильская Н.В., Исаков В.А., Павловская Е.В., Строкова Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Детская гепатология [под ред. Б.С. Каганова]. – М.: Издательство «Династия», 2009. – с. 414-429.

**Материалы научных конференций:**

7. Topilskaya N., Kaganov B., Starodubova A. Serum leptin levels, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in young women // NAFLD/NASH and related metabolic disease/ - 2009 - P. 119. - A. 207 (EASL Special Conference on NAFLD/NASH, Bologna, Italy, 24-26 Sep 2009).
8. Topilskaya N., Kaganov B., Isakov V. Estimation of density of liver by data transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease treated with low-calorie diet // Journal of Hungarian society for the study of obesity. – 2009. - (10) Supplementum 1. - S1-S76 (2nd Central European Congress on Obesity (CECON), Budapest, Hungary, 1-3 Oct 2009).
9. Topilskaya N., Kaganov B., Isakov V. Serum leptin levels, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in patients with obesity // Liver and metabolic syndrome. – P 10 (Falk Liver Conference, Hannover, Germany, 17-19 Oct 2009).
10. Топильская Н.В., Каганов Б.С., Исаков В.А., Морозов С.В. Эффективность диетотерапии в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Материалы XI Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье», Москва. - 2009. - С. 162.
11. Topilskaya N. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with obesity // Bridging-Meeting. – A D11 (Berlin, Germany, 18-20 Nov 2010).
12. Топильская Н.В., Каганов Б.С., Морозов С.В. Оценка плотности печени методом непрямой ультразвуковой эластографии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения // Материалы XII Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов с международным участием «Питание и здоровье», Москва. – 2010. - С. 83.
13. Топильская Н.В., Каганов Б.С. Эффективность индивидуализированных рационов питания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Материалы XII Всерос-

- сийского конгресса диетологов и нутрициологов с международным участием «Питание и здоровье», Москва. – 2010. - С. 83.
14. Топильская Н.В., Каганов Б.С. Диетотерапия НАЖБП у пациентов с ожирением // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга №4. – 2010. - С. 43.
  15. Topilskaya N., Kaganov B., Isakov V., Morozov S. Efficacy of low-calorie diet modified on carbohydrate and fat components on clinical and blood chemistry in NAFLD patients // Hepatology International. – Volume 5. – Number 1 (APASL 2011, Bangkok, Thailand, 17-20 Feb 2011).
  16. Топильская Н.В., Каганов Б.С. Диетотерапия неалкогольной жировой болезни печени // Материалы конгресса «Гепатология сегодня», Москва. – 2011. - С. 65.
  17. Топильская Н.В., Каганов Б.С. Эффективность применения комбинированной терапии в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Материалы XVIII конгресса «Человек и лекарство», Москва. – 2011. - С. 239.
  18. Топильская Н.В. Определение выраженности фиброза печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне диетотерапии // Материалы XVIII конгресса «Человек и лекарство», Москва. – 2011. - С. 239.
  19. Topilskaya N., Kaganov B., Starodubova A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Russian middle-aged patients with obesity // Abstracts of the 18<sup>th</sup> European congress on obesity (18th European Congress on Obesity, Istanbul, Turkey, 25 – 28 May 2011).

#### **Список основных сокращений**

АКМ – активная клеточная масса  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 ЖГ – жировой гепатоз  
 ЖМ – жировая масса  
 ИИР НОМА – индекс инсулинорезистентности Homeostatic Model Assessment  
 ИМТ – индекс массы тела  
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
 ОБ – окружность бедер  
 ОТ – окружность талии  
 ОТ/ОБ – индекс окружность талии к окружности бедер  
 СД – сахарный диабет  
 ТМ – тощая масса  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ХС – холестерин общий  
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
 ЭЦ – энергетическая ценность