

На правах рукописи

**ПОПОВА
Юлия Романовна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ
ПОЛИПРЕНОЛОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.04 — внутренние болезни
«Медицинские науки»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

Научные руководители:

Атлас Елена Ефимовна — доктор медицинских наук, профессор

Лаптева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ткаченко Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор 2 кафедры терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Голованова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт - Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___»_____ 2019 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 121.001.02 при ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр.1А, 2 этаж, аудитория 239.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО ЦГМА по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр.1А
и на сайте <http://cgma.su/science/dissertatsionnye-sovety/teksty-dissertatsiy.php>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Мария Дмитриевна Ардатская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), развивающаяся у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, является актуальной клинической проблемой в связи с высокой распространенностью, ассоциацией с сердечно-сосудистыми рисками, трансформацией в цирроз, недостаточной разработкой патогенетической терапии.

Частота НАЖБП в Европе по данным ряда авторов составляет от 40 до 90% в общей популяции [Wree A. et al., 2014; Younossi Z. M. et al., 2014]. В нашей стране за последние 7 лет также отмечено значительное увеличение доли пациентов с НАЖБП до 37% [Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Широкова Е. Н., 2016]. Распространенность НАЖБП имеет прямую корреляцию с ожирением: по оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году в мире насчитывалось около 700 миллионов лиц, страдающих ожирением [Wree A. et al., 2014; Tsigos C. et al., 2015; Garvey W. T. et al., Banni B. A., Sanyal A. J., Kelly T., 2016]. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Ожирение 2–3-й степени почти в 100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% — с НАСГ [Ткаченко Е. А. с соавт., 2008]. Эффективный контроль избыточной массы тела в значительной степени способен уменьшить риск возникновения НАЖБП. Жировая болезнь печени неоднородна; она представлена жировой инфильтрацией (стеатоз печени) и неалкогольным стеатогепатитом, способным прогрессировать в фиброз или цирроз печени, а также гепатоцеллюлярную карциному [Angulo P. et al., 2015; Ивашкин В. Т. с соавт., 2016; Макисимов В. А., 2016; Sanyal A. J., 2018].

В настоящее время цирроз печени как исход НАЖБП является одним из основных показаний для трансплантации печени [Charlton M. R., Burns J. M., 2011; Wang X., Li J., Riaz D. R., 2014]. НАСГ ассоциирован с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипотеинемией и рассматривается как компонент метаболического синдрома [Ивашкин В. Т. и соавт., Драпкина О. М., 2016; Широкова Е. Н., 2017; Chalasany N. Z. et al., 2018]. В последнее время установлена связь НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, НАЖБП увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и цереброваскулярной болезни.

Степень разработанности темы исследования. НАЖБП приводит к ухудшению качества жизни. Гистологические изменения НАСГ хорошо изучены с момента первого описания. НАЖБП и НАСГ характеризуются стеатозом, воспалением, балонной дегенерацией и фиброзом, на поздних стадиях циррозом. Интерес к разработке эффективных методов лечения НАСГ постоянно сохраняется [Максимов В. А., 2016; Charlton M., 2018].

Проводится изучение лекарственной терапии НАЖБП и оценивается влияние различных препаратов, воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания. Однако до настоящего времени не предложено универсального средства, которое бы эффективно влияло на формирование НАЖБП и предотвращало ее осложнения [Lotersztajn S., 2013; Harrison S.A., Rinella M. E., Sanyal A.J., 2018].

Отсутствуют приемлемые биомаркеры для оценки эффективности лечения, что требует проведения гистологического исследования печени для контроля терапии НАЖБП. Однако проведение биопсии сопряжено с огромным количеством трудностей [Armstrong M. J., Philip N. N., 2015]. Индексы стеатоза оценивались как маркеры НАЖБП [Lee J. H. et al., 2010; Sviklāne L. et al., 2017]. В настоящее время исследовано пять биомаркеров для диагностики стеатоза, определена корреляция с инсулинорезистентностью независимо от гистологических изменений. Авторы делают вывод о необходимости дальнейших исследований для выявления независимых и количественных маркеров стеатоза [Fedchuk L. et al., 2014]. Направленное тестирование пациентов позволяет ограничить группу, которой необходима биопсия печени и проведение терапии.

Отсутствуют схемы назначений препаратов с доказанной эффективностью, достоверно улучшающих гистологическую картину печени, положительно влияющих на метаболические факторы и одновременно снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП и ожирением.

На сегодняшний день влияние полипrenoлов на печень активно изучается. Проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, однако моделью поражения печени был токсический гепатоз [Лаптева Е. Н., Шабанов П. Д., Султанов В. С., 2007]. Эффективность полипrenoла изучалась у 20 женщин с НАСГ и у пациентов с хроническими гепатитами, среди которых 70% с вирусной этиологией и менее 10% с жировой дистрофией [Голованова Е. В., Султанов В. С., Рощин В. И., Лаптева Е. Н., 2010]. Проведено исследование при алкогольном циррозе [Минушкин О. Н., 2010].

Отсутствуют точные сведения о механизмах действия полипrenoлов на состояние печени у лиц с ожирением и НАЖБП, не проводилось изучение влияния полипrenoлов на пищевое поведение на фоне терапии ожирения. Таким образом, вопрос об эффективности полипrenoлов у больных с НАЖБП и ожирением нуждается в подробном исследовании. Все вышеперечисленное позволило сформулировать цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования. Изучить особенности функционального и морфологического состояния печени на фоне дифференцированной терапии с включением полипrenoлов у больных с ожирением и НАЖБП в экспериментальном исследовании.

Задачи исследования:

1. Изучить на экспериментальной модели функциональное и морфологическое состояние печени у крыс с ожирением, вызванным гиперкалорийным питанием, и влияние на нее дифференцированной терапии с применением полипrenoлов.
2. Изучить пищевое поведение и клинические проявления у больных НАЖБП и ожирением до лечения, через 12 недель и 6 месяцев дифференцированной терапии с включением полипrenoлов.
3. Оценить влияние гипокалорийной дифференцированной терапии с включением полипrenoлов на лабораторные, ультразвуковые показатели НАЖБП у больных с ожирением до лечения, через 12 недель, 6 месяцев лечения.

4. Оценить частоту встречаемости предикторов высокого риска прогрессирования НАЖБП, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, возраст старше 45 лет, женский пол, и изучить влияние гипокалорийной дифференцированной терапии с включением полипrenoлов на модифицируемые предикторы прогрессирования НАЖБП у больных с ожирением.
5. Определить расчетные индексы стеатоза HSI (Hepatic steatosis index), Fatty Liver Index (FLI) и показатель фиброза (шкала BARD) у больных НАЖБП и ожирением до лечения и через 12 недель.
6. Разработать алгоритм ведения пациентов НАЖБП и ожирением.

Научная новизна исследования

На экспериментальной модели НАЖБП крыс с ожирением установлено положительное влияние гипокалорийной модифицированной диеты в сочетании с полипренолом на функциональное и морфологическое состояние печени, заключающееся в уменьшении весовой доли печени крыс, нормализации уровня АЛТ, ЩФ, общего белка, нормализации гликемии, уменьшении признаков стеатогепатита и фиброза.

Проведена сравнительная оценка влияния дифференцированной терапии с использованием гипокалорийной диеты, модифицированной гипокалорийной диеты и сочетанного применения модифицированной гипокалорийной диеты с полипренольным препаратом на пищевое поведение, клинко-лабораторные и инструментальные показатели у больных с ожирением и НАЖБП до и через 12 недель лечения. Выявлено преобладание эмоциогенного пищевого поведения у больных с НАЖБП и ожирением; показано, что добавление полипrenoла к модифицированной гипокалорийной диете приводит к наиболее значимой нормализации пищевого поведения.

Установлено улучшение клинко-лабораторных и инструментальных показателей у больных с ожирением и НАЖБП через 12 недель лечения. Терапия с включением полипrenoлов способствовала улучшению прогноза пациентов за счет снижения факторов риска прогрессирования НАЖБ, таких как метаболический синдром, гипертриглицеридемия.

Проведено сравнение расчетных показателей индекса стеатоза (HSI) и (FLI), индекса фиброза по шкале BARD у больных с НАЖБП и ожирением, получавших дифференцированную терапию до лечения и через 12 недель, показана динамичность индексов стеатоза на фоне проводимой терапии, что позволяет контролировать лечение пациентов с ожирением и НАЖБП.

Разработана методика ведения больных с ожирением и НАЖБП в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания, с определением индексов стеатоза и фиброза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено влияние пищевого поведения на течение НАЖБП у больных с ожирением. Разработанный алгоритм ведения пациентов с ожирением и НАЖБП, включающий опросник пищевого поведения DEBQ, клинко-лабораторные показатели, расчетные индексы стеатоза и фиброза, позволяет улучшить диагностику НАЖБП у больных с ожирением, оптимизировать терапию и проводить мониторинг функционального состояния печени во время лечения. Предложен

дифференцированный подход к терапии НАЖБ в зависимости от групп риска прогрессирования НАЖБП. Разработанная схема и режимы дозирования полипrenoльного препарата позволяют повысить эффективность лечения. Доказана целесообразность применения гипокалорийной модифицированной диеты с одновременным назначением полипrenoла, способствующей улучшению показателей функции печени, нормализации жирового и углеводного обмена, позволяющей замедлить дальнейшее развитие НАЖБП. Полученные данные о влиянии полипrenoлов и модифицированной гипокалорийной диеты на состояние печени расширяют представление о возможности коррекции стеатоза и стеатогепатита у больных с ожирением.

Методология и методы диссертационного исследования. Выполнена экспериментальная работа на лабораторных животных с гистологическим исследованием печени, отработана методика гиперкалорийного кормления, способствующая развитию НАЖБП. Проведено сравнительное клинко-диагностическое обследование пациентов с использованием УЗИ брюшной полости и лабораторных анализов, оценивающих функциональное состояние печени, углеводный, липидный обмен. Использованы неинвазивные методики диагностики степени стеатоза и фиброза печени. Проведено анкетирование опросником пищевого поведения. Выполнена экспертная оценка и вариационный статистический анализ полученных данных. Используемая методология позволила оценить в динамике проявления НАЖБП у больных с ожирением на фоне применения полипrenoльного препарата, разработать новую тактику ведения пациентов с данной патологией, что позволит улучшить качество медицинской помощи больным с ожирением и НАЖБП.

Положения, выносимые на защиту.

1. При кормлении крыс гиперкалорийной диетой в течение трех и четырех недель формируется поражение печени по типу стеатогепатита с цитолитическим синдромом и морфологическими изменениями в печени. Применение модифицированной гипокалорийной диеты в сочетании с полипrenoлом способствует нормализации лабораторных показателей и восстановлению морфологической картины печени у лабораторных животных.
2. Терапия модифицированной гипокалорийной диетой в сочетании с полипrenoльным препаратом, проводимая в течение 12 недель, ведет к улучшению пищевого поведения, лабораторных и инструментальных показателей печени у больных с ожирением и НАЖБП по сравнению с группами пациентов, получавших лечение гипокалорийной диетой.
3. У пациентов с ожирением из модифицируемых предикторов высокого риска прогрессирования НАЖБП достоверно чаще выявляются метаболический синдром и гипертриглицеридемия, из немодифицируемых — возраст старше 45 лет и женский пол. Применение гипокалорийной диеты и полипrenoла способствует снижению риска прогрессирования НАЖБ за счет снижения выраженности проявлений метаболического синдрома.
4. Сочетание модифицированной гипокалорийной диеты и полипrenoла Ропрен снижает индексы стеатоза печени HSI и FLI.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждена достаточным числом

обследованных пациентов с ожирением и НАЖБП. В работе применялись современные инструментальные и лабораторные методы диагностики. Достоверность данных подтверждена проведенными статистическими расчетами с использованием методов многомерной статистики.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры внутренних болезней и кафедры анатомии и физиологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» от 28.05.18, протокол № 10.

Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: 1-я Международная конференция «Проблемы науки, медицины и образования» (Попова Ю. Р. лауреат 1-й премии, за доклад «Сравнительная оценка дифференцированной терапии жировой дистрофии печени в эксперименте», г. Тула, 2013 года; 16-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро-2014» 19–21 мая 2014 года; Юбилейная XX Российская гастронеделя, Москва, 6–8 октября 2014 года; «СПб — Метаболический синдром и питание — 2015», Санкт-Петербург, апрель 2015 года; 19-й и 20-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро-2017 и 2018»; XVII съезд научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), 15–17 мая 2017 года; XXIII съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова, 18–21 мая 2017 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе в 3 журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются врачами в клинике ООО «Лен-медцентр» (Санкт-Петербург) и ООО «Вирмед» (г. Тула); используются в педагогической и научно-исследовательской деятельности кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

Личный вклад автора. Автор участвовала во всех этапах подготовки, планирования, проведения научной работы и анализе ее результатов. Диссертантом лично сформулирована идея, спланированы, определены основные направления исследования, полностью реализованные в процессе углубленного изучения и анализа клинического материала. Автор лично участвовала в организации и проведении эксперимента на лабораторных животных. Автором проведено клиническое обследование 200 больных с ожирением, выполнены сбор, структуризация и оценка данных анамнеза, результатов объективного, лабораторного и инструментального исследований, характеризующих течение заболевания. Диссертантом проведены сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных, выполнены основные публикации, разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Диссертационная работа «Функционально-морфологическое состояние печени у лиц с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием терапии с включением полипrenoлов природного происхождения (клинико-экспериментальное исследование)» соответствует паспорту специальности 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 36 рисунками. Библиография включает 363 источника, из них — 247 иностранных авторов и 116 отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Эксперимент проводился на 80 крысах самцах линии Вистар в возрасте 6 месяцев с исходной массой 307,85 г [min 264 — max 365] на базе ФГБНУ «ИЭМ» (Института экспериментальной медицины). Животные были получены из питомника № 008 и содержались в виварии в условиях естественного освещения со свободным доступом к воде. Эксперимент проводился в соответствии с нормами и правилами, установленными законодательством РФ и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в научных или иных целях [1986]. Схема эксперимента представлена на рисунке 1.

I группа крыс — контрольная ($n = 20$) получала стандартный рацион питания (74, 4 ккал). II группе крыс ($n = 65$) на 1-м этапе эксперимента (рис. 1) моделировали жировую дистрофию печени путем естественного скормливания гиперкалорийного рациона — жировая диета (120 Ккал/сут).

На 2-м этапе крыс II группы, получавших гиперкалорийный рацион, распределили на отдельные подгруппы в зависимости от лечения (рис. 1).

Часть крыс (III группа) продолжила получать гиперкалорийный рацион. IV группа переведена на стандартный корм.

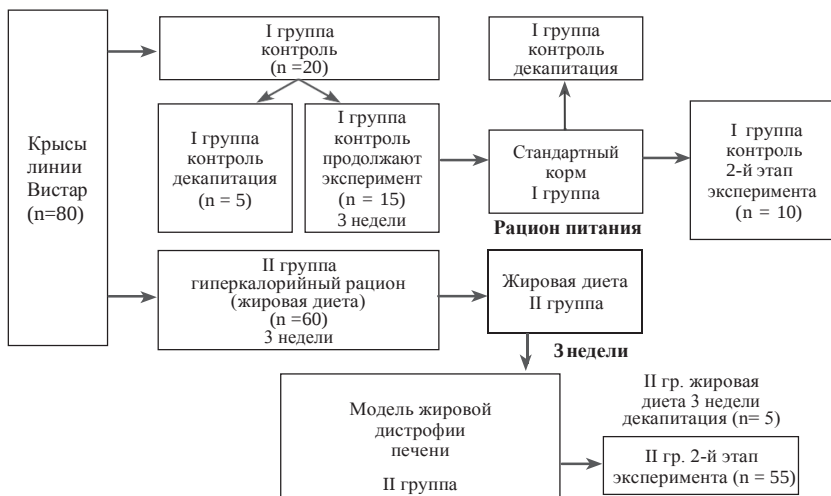
Животные V группы получали гипокалорийную (модифицированную) диету (60 Ккал/сут). Крысы VI группы получали гипокалорийную (модифицированную) диету в сочетании с внутрибрюшинным введением полипrenoла в дозе 11,6 мг/кг (в среднем 1,7–2 мл внутрибрюшинно в виде масляного раствора).

VII группа получала гипокалорийную (модифицированную) диету в сочетании с внутрибрюшинным введением подсолнечного масла в эквивалентных дозах в зависимости от веса крысы 11,6 мг/кг (1,7–2 мл).

VIII группа получала гипокалорийную (модифицированную) диету в сочетании с внутрибрюшинным введением препарата адеметионин в стандартных дозах в зависимости от веса крысы 300 мг/кг (в среднем 1,25 мл). Дозы препаратов устанавливались на основании рекомендаций для лабораторных животных [Шабанов П.Д., 2013].

Антропометрические показатели крыс: рост, вес, ИМТ определяли в начале эксперимента и на каждом последующем этапе. Оценка функционального состояния печени проводилась путем определения в сыворотке крови уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общего билирубина. Белково-синтетическая функция печени оценивалась по уровню общего белка в крови; липидный обмен — по уровню ОХС, ТГ, ХСЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП; углеводный обмен изучался по результатам уровня глюкозы крови натощак, инсулина и расчетного индекса Хома.

1-й этап эксперимента



2-й этап эксперимента

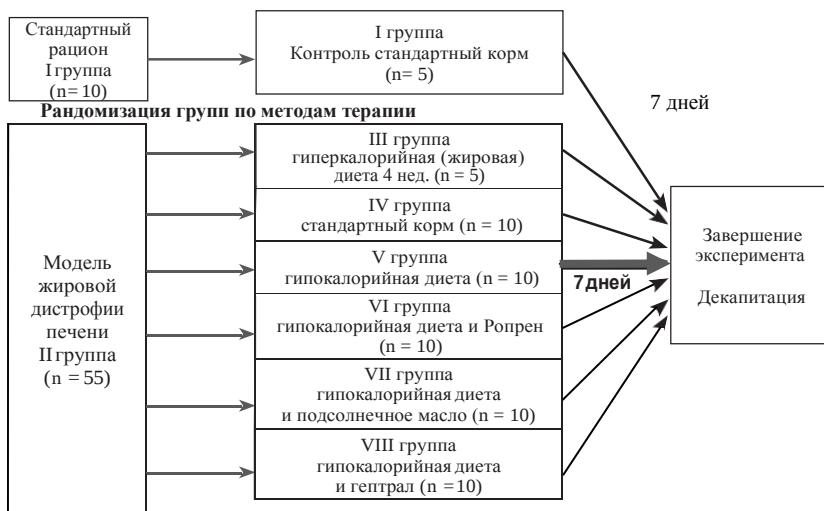


Рисунок 1 — Схема эксперимента

Гистологическая оценка жировой болезни печени проводилась с использованием шкал активности неалкогольного стеатогепатита шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП (CRN, Clinical Research Network, 2005), при подсчете суммы баллов по шкале NAS набор 3–4 баллов свидетельствует о наличии «серой зоны», и расценивается как возможное наличие НАСГ. Сумма баллов NAS 0–2 — диагноз — НАСГ маловероятен. Проводилась оценка по шкале NAI (Промрат и др., 2004), шкале NAS-II

[Клейнер и др., 2005], в которых по балльной системе определялись степени стеатоза, воспаления, повреждения гепатоцитов (баллонная дегенерация) и фиброза, также проводился подсчет по шкале SAF для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП.

Описательная статистика представлена для количественных данных с симметричным распределением в виде $m \pm S$ (m — среднее значение, S — стандартное отклонение), для порядковых и несимметричных данных в формате $Me [LQ; UQ]$ (Me — медиана, LQ , UQ — нижний и верхний квартили). Статистическая значимость различий была зафиксирована на уровне 0,05.

С целью выявления различий количественного показателя между несколькими группами был использован непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Множественные попарные сравнения между группами осуществлялись с помощью критерия наименьшей значимости, при этом статистическую значимость понижали до уровня 0,01.

Клиническое исследование проводилось на базе клиники ООО «Лен-медцентр» (Санкт-Петербург). Были проведены клинико-лабораторное и инструментальное обследования 200 пациентов с ожирением, из которых в состав исследуемой выборки было включено 90 пациентов: 36 мужчин (40%) и 54 женщины (60%) с алиментарно-конституциональным ожирением (ИМТ более 30 кг/м²). Средний возраст составил $43,7 \pm 21,5$ года. Критерии исключения: употребление алкоголя более 40 г этанола в сутки и набор 8 баллов и более по вопроснику AUDIT, прием лекарственных средств с гепатотропным действием и БАД в течение последних 3 месяцев, аутоиммунные, вирусные гепатиты, болезни накопления, эндокринные заболевания приводящие к ожирению, декомпенсированные ССЗ, онкологические заболевания, сахарный диабет 1-го типа и инсулинопотребный сахарный диабет 2-го типа, АГ 2-й степени и выше. Пациентам проводилось определение антропометрических показателей: МТ, ИМТ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ.

Степень ожирения оценивали согласно принятой классификации ВОЗ (1997). Диагноз НАЖБП устанавливался на основании рекомендаций по диагностике НАЖБП и НАСГ [Chalasani N. et al., 2012; Ивашкин В. Т., 2016].

Для оценки пищевого поведения использовали Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ), выделяли эмоциональный, экстернальный и ограничительный тип.

В зависимости от наличия предикторов риска прогрессирования НАЖБП определяли группы высокого и низкого риска. К модифицируемым предикторам высокого риска относили выявление метаболического синдрома, сахарного диабета, гипертриглицеридемии. К немодифицируемым: возраст старше 45 лет, женский пол (ВОЗ-2012; РГА-2016; Ройтберг Г. Е., 2016).

Метаболический синдром диагностировался в соответствии с рекомендациями экспертов ВНОК (2009). Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: артериальная гипертензия ($AD \geq 140/90$ мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л), нарушение толерантности к глю-

козе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 из дополнительных критериев явилось основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Исследование лабораторных показателей проводили в лаборатории клиники «ЭНЕРГО» на анализаторе (пр-во Финляндии, марка анализатора № 400).

Неинвазивная оценка выраженности стеатоза, активности и фиброза проводилась с помощью комплекса расчетных тестов. Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, стандартное УЗИ органов брюшной полости, результат оценивался по классификации Бацкова (1995, 2005), у ряда пациентов выполнена КТ, расчетный тест FibroMax. Клиническое обследование проводилось через 6 недель, 12 недель, 6 месяцев, лабораторное через 12 недель и 6 месяцев лечения, инструментальное обследование через 12 недель.

На основании лабораторных инструментальных данных были рассчитаны: коэффициент де Ритиса: индекс отношения АСТ/АЛТ (AAR) = АСТ (ед/л) / АЛТ (ед/л) [Ивашкин В. Т., 2016].

Шкала BARD = $\text{ИМТ}_{\text{кг/м}^2}$ + АСТ/АЛТ + наличие или отсутствие сахарного диабета. $\text{ИМТ} \geq 28 = 1$ балл, $\text{АСТ/АЛТ} \geq 0,8 = 2$ балла, СД 2 типа = 1 балл. Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза, значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза, с точностью AUROC 0,81.

Модель стеатоза — индекс HIS (Hepatic steatosis index) рассчитывается по формуле = $8 \times (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) + 2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение индекса > 36 , свидетельствует о наличии стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC = 0,812 (Lee J.H. et al., 2010).

Индекс стеатоза печени (FLI — fatty liver index) FLI рассчитывается по формуле: $\text{FLI} = (e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) \times 100$, где ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза. Результат от 30 до 60 указывает на высокую вероятность наличия НАЖБП.

Пациенты в соответствии с критериями включения и исключения сплошным случайным способом в порядке обращения в клинику распределялись на 3 группы по 30 человек в каждой в зависимости от вида лечения с продолжительностью терапии 6 месяцев. Первая группа (контрольная) получала гипокалорийную диету (1635 Ккал в сутки) с суточным составом: белки 100–110 г, жиры 80–90 г, углеводы 120–150 г, с ограничением возбуждающих аппетит продуктов и натрия хлорида до 3 г/сутки. Вторая группа получала дифференцированную поэтапную терапию, включающую модифицированную гипокалорийную диету, менее 1400–1700 ккал в сутки. На 1-м этапе — редуцированная по химическому составу и энергетической ценности диета 600–700 Ккал в сутки. На 2-м этапе — физиологически сбалансированная, редуцированная по химическому составу и энергетической ценности диета 1200–1400 Ккал в сутки. Белки 0,7–0,9 (г/кг), жиры 0,7–0,9 (г/кг), углеводы 2,9–3,4 (г/кг) по методике Е. Н. Лаптевой (2001). Третья группа получала

полипренол Ропрен в течение первых 3 месяцев в дозе 3 капли 3 раза в день во время еды 3 месяца подряд, последние 3 месяца по 2 недели каждого месяца в той же дозе, и дифференцированную поэтапную терапию, включающую модифицированную гипокалорийную диету. Всем пациентам рекомендовали изменить образ жизни и повысить физическую активность, пройти консультирование у психотерапевта.

Длительность анамнеза ожирения у больных составила $12,5 \pm 11,5$ (от 2 до 20 лет). Средний ИМТ $36,30 \pm 5,7$ кг/м², у 60% пациентов было выявлено ожирение 1-й степени, 2-й степени у 20%, 3-й степени у 20%. Согласно результатам анализа с помощью критерия Краскела-Уоллиса, на исходном этапе значения ИМТ были сопоставимыми ($p = 0,265$). ОТ у всех больных составил $113,20 \pm 16,77$ см. Соотношение ОТ/ОБ — 1,0. У 56 пациентов (62,2%), включенных в исследование, выявлен цитолитический синдром: повышение трансаминаз, повышение гамма-ГТП у 58% — при нормальном уровне ЩФ.

По данным компьютерной томографии сделано заключение о наличии признаков жировой инфильтрации печени у 26 пациентов по снижению денситометрических параметров печени ниже 50 HU.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Оценка влияния дифференцированной терапии на функциональное и морфологическое состояние печени крыс с ожирением после гиперкалорийного кормления.

Изучены изменения состояния печени крыс, подвергшихся гиперкалорийному рациону на фоне дифференцированной терапии, состоявшей из модифицированной гипокалорийной диеты в сочетании с введением препаратов. Показатели динамики ИМТ кг/м² у крыс на гиперкалорийном рационе представлены в таблице 1. Достоверно увеличивался ИМТ ($p < 0,01$) в группе II по сравнению с контрольной группой к 3 и 4-й неделям эксперимента, что свидетельствует о развитии ожирения у крыс в ходе эксперимента.

Во II и III группах крыс достоверно увеличилась относительная масса печени (табл. 2); наибольшая прибавка массы печени отмечена у крыс, получавших гиперкалорийный рацион на протяжении 3 недель, по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных и у крыс, получавших гиперкалорийный рацион 4 недели. Весовая доля сердца и селезенки у крыс во II и III группах по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных достоверно не изменилась.

Согласно полученным данным в группе крыс на гиперкалорийном рационе к 3-й неделе развилась дислипотеинемия преимущественно за счет повышения уровня триглицеридов. Она была выше, чем в группах контроля. Уровень триглицеридов достоверно повысился и составил $2,492 \pm 0,85$ ммоль/л по сравнению с группой 3-недельного и исходного контроля, соответственно $1,896 \pm 0,31$ и $1,276 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Во III группе крыс к 4-й неделе гиперкалорийного кормления уровень триглицеридов достоверно повысился по сравнению с интактными крысами. При сравнении со II группой крыс, получавших гиперкалорийный рацион 3 недели, уровень повышения менее выражен, но достоверен. В группах крыс, получавших жировой корм на 3 и 4-й неделях, не получено значимых изме-

нений уровня холестерина ($2,4 \pm 0,55$ и $1,664 \pm 0,41$ ммоль/л). Продолжение жировой диеты более 3 недель приводило к парадоксальному снижению ЛПНП, возможно, за счет адаптационных механизмов крыс. Уровень ЛПВП не менялся в группах контроля и жировой диеты.

Таблица 1 — Динамика ИМТ (кг/м²) крыс, получавших гиперкалорийный рацион ($m \pm S$)

Группа	Вес исходно	Вес через 3 нед.	Вес через 4 нед.	Динамика веса% (0– 3 нед.)	Динамика ИМТ, % (3–4 нед.)
I — контроль	303,4 $\pm$ 22,3	—	—	—	—
I контроль 3 нед.	303,6 $\pm$ 16,5	322,5 $\pm$ 17,7	—	6,27%	—
I контроль 4 нед.	309,8 $\pm$ 15,3	330,26 $\pm$ 17,6	327,9 $\pm$ 17,6	6,59%	–0,72%
II жировая диета 3 нед.	310,8 $\pm$ 30,1	340,44 $\pm$ 38,2	—	9,45%	—
III жировая диета 4 нед.	295,2 $\pm$ 15,6	342,13 $\pm$ 27,1	353,3 $\pm$ 26,6	15,84%	3,31%
Критерий Краскела–Уоллиса	0,3893	0,2136	0,0117	0,00001*	0,0012
Критерий Фишера	0,4399	0,1457	0,0019	0,00001*	0,0178

* — достоверное различие по показателю в группах (p-value < 0,05)

Таблица 2 — Весовая доли печени контрольных животных и крыс после гиперкалорийного кормления, Me [LQ; UQ]%

Группа	Вес печени (граммы)	Весовая доля печени (%)
I — контроль	9,2 [8,4; 9,4]	3,04 [2,96; 3,05]
I контроль 3 нед	8,7 [8,4; 8,7]	2,67 [2,62; 2,72]
I контроль 4 нед	8,7 [8,5; 8,8]	2,65 [2,50; 2,75]
II жировая диета 3 нед	13,3 [12,8; 14,6] *	3,92 [3,91; 4,16] *
III жировая диета 4 нед	11,7 [11,3; 12,6] *	3,34 [3,18; 3,54] *

* — достоверное различие по показателю в группах (p-value < 0,05)

Через 3 недели гиперкалорийного кормления крыс выявлено повышение активности ферментов АЛТ и ЩФ. По данным таблицы 3 видно, что в сыворотке крови крыс на 3 и 4-й неделях эксперимента отмечалось достоверное повышение уровня ЩФ по отношению к исходному значению. Показатель превысил результат контрольной группы в 2,6 раза через 3 недели и 1,3 раза через 4 недели ($p < 0,05$). Выявлено увеличение активности АЛТ на 3-й неделе эксперимента, которое в 1,1 раза ($p < 0,05$) превысило показатель контрольной группы. У крыс, получающих жировой корм в течение 4 недель, не произошло значимого подъема АЛТ — уровень составил $62,38 \pm 12,61$ ме/мл по сравнению с уровнем контроля через 4 недели $56,87 \pm 11,88$ ($p > 0,05$). Активность гамма-ГТП на 3-й неделе эксперимента у крыс, получавших гиперкалорийный рацион, превысила контрольный показатель в 100 раз

($p > 0,05$). Значимых изменений билирубина, уровня АСТ в группах, получающих жировую диету в течение 3 и 4-й недель эксперимента, не произошло.

Таблица 3 — Биохимические показатели крови контрольных животных после гиперкалорийного кормления ($m \pm S$)

Показатели сыворотки крови	Группы животных				
	I гр. контроль исходно	I гр. контроль 3 нед.	I гр. контроль 4 нед.	II гр. жир. д-та 3 нед.	III гр. жир. д-та 4 нед.
Щелочная фосфатаза, МЕ/мл	135 $\pm$ 50,04	101,2 $\pm$ 35,2	77,4 $\pm$ 17,7	363,4 $\pm$ 67,2	180,1 $\pm$ 51,01
Гамма-глутамилтранс-фераза, МЕ/мл	0,01 $\pm$ 0	0,01 $\pm$ 0	0,01 $\pm$ 0,01	1,6 $\pm$ 2,07*	0,06 $\pm$ 0,12*
АЛТ, МЕ/мл	66 $\pm$ 10,56	63,8 $\pm$ 7,6	56,87 $\pm$ 11,8	72,6 $\pm$ 13,7	62,38 $\pm$ 12,6
АСТ, МЕ/мл	226,8 $\pm$ 60,2	259,6 $\pm$ 74,2	257,3 $\pm$ 56,1	239 $\pm$ 47,9	227,8 $\pm$ 57,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,56 $\pm$ 3,4	1,23 $\pm$ 1,56	0,42 $\pm$ 0,58	0,54 $\pm$ 0,52	0,91 $\pm$ 0,93
Билирубин общий, мкмоль/л	14,8 $\pm$ 2,78	12,9 $\pm$ 1,78	11,69 $\pm$ 3,71	14,6 $\pm$ 2,76	12,4 $\pm$ 2,54

* — достоверное различие между контролем и группой жировой диеты (p -value $< 0,05$)

Результаты изучения углеводного обмена у крыс (исследование крови проводилось натощак) показали, что гиперкалорийный рацион приводит к гипергликемии натощак и гипoinsулинемии на 3-й неделе, что достоверно при сравнении с группой интактных крыс (при $p < 0,05$). Согласно полученным данным гиперкалорийная диета приводит к повышению ИМТ и изменению активности АЛТ, уровня гамма-ГТП, развитию цитолиза, что свидетельствует о развитии стеатогепатита. При этом наиболее выраженные отклонения лабораторных показателей происходят к 3-й неделе эксперимента.

Морфологические изменения печени оценивались путем подсчета индексов гистологической активности (табл. 4). У 80% крыс в группах, получающих гиперкалорийный рацион, сумма баллов составила от 3 до 4 баллов через 3 и 4 недели эксперимента, что соответствует по шкале оценки активности НАЖБП -NAS (NAFLD activity score) так называемой «серой зоне» — возможное наличие НАСГ, тогда как у крыс в группе контроля изменения выявлены лишь у 20% с суммой баллов 1: диагноз НАСГ маловероятен ($p < 0,05$). Сумма баллов по шкале SAF (steatosis, activity, fibrosis) во второй и третьей

Таблица 4 — Индексы гистологической активности (NAS, NAI, NAS II, SAF) у лабораторных животных после гиперкалорийного кормления, Me [LQ; UQ]

Группы подопытных животных	Исследуемый показатель				
	NAS (сумма баллов)	NAI (сумма баллов)	NAS II (сумма баллов)	SAF (сумма баллов)	%
I группа контроля, (n = 10)	1 [1;1]	1 [0;1]	1 [0;1]	1 [1;1]	20%
II группа, жировая диета 3 нед. (n = 5)	3 [3;3]	4 [3;5]	3 [3;3]	4 [3;6]	80%*

III группа, жировая диета 4 нед. (n = 5)	3 [2;4]	4 [2;4]	3 [2;4]	4 [2;5]	80%*
--	---------	---------	---------	---------	------

* — достоверное различие между контролем и группой жировой диеты ($p < 0,05$)

группе составила 4 балла у 80% ($p < 0,05$). При оценке гистологических препаратов были выявлены признаки лобулярного воспаления и повреждения гепатоцитов. На 4-й неделе эксперимента выявлялись очевидные гистологические признаки стеатоза.

Был проведен анализ динамики антропометрических и морфометрических показателей крыс через 7 дней лечения. При переводе животных на разные рационы кормления на 4-й неделе эксперимента выявилось, что наибольшее снижение веса отмечалось в 5-й группе: вес снизился с $334,66 \pm 29,77$ до $305,6 \pm 19,53$ г, что составило 7,9%. Наименьшее снижение произошло в группе 7: вес снизился с $345,49 \pm 25,81$ г до $328,69 \pm 27,78$ г (на 4,9%).

На фоне дифференцированной терапии достоверно уменьшилась весовая доля печени, по сравнению с интактными животными и весовой доли печени животных, получавших гиперкалорийную диету в течение 3 недель. Средняя масса печени восстанавливается на лечении до уровня массы печени интактных животных и составляет в группах стандартного корма 20,4%, в группе полипrenoла Ропрена — 20,4%, в группе гипокалорийной диеты — 21,3%.

Таким образом, во всех группах, получавших лечение, терапия привела к нормализации уровня ЩФ и АЛТ, снижению уровня триглицеридов. В группах полипrenoла и модифицированной гипокалорийной диеты отмечается наибольшее снижение АЛТ по сравнению с группами сравнения и контроля. При оценке влияния лечения полипренолом и адеметионином на гистологическую картину печени выявляется положительная динамика, более выраженная у полипrenoла. При сравнении морфологических изменений по шкале NAS в 6 группе (полипренол и гипокалорийная диета) в печени крыс не выявлено признаков фиброза: сумма баллов NAS составила 0 [0;0], тогда как в группе «стандартный корм» выявлен фиброз суммой баллов по шкале NAS 0,4 [0;1]; различия между этими группами достоверны ($p < 0,05$).

2. Пищевое поведение и клиническая картина у больных с НАЖБП и ожирением.

Нами проведена сравнительная оценка пищевого поведения у пациентов с ожирением и НАЖБП. Экстернальное поведение выявлено у 15%; эмоциональное пищевое поведение у 56,7% включающее следующие виды расстройств: компульсивное пищевое поведение; синдром ночной еды; сезонные аффективные расстройства. На втором месте по частоте находилось ограничительное пищевое поведение 20,0% случаев.

Анализ клинической картины показал, что у пациентов с ожирением и НАСГ преобладают симптомы, связанные с проявлениями астено-вегетативного синдрома и симптомы, связанные с сопутствующей патологией. Частыми жалобами были одышка при физической нагрузке (53,3%), повышенная потливость (42%), отеки нижних конечностей (38%), повышенная утомляемость (31,1%), повышение АД (35,1%), сухость во рту (36%), боль в спине и пояснице (32%), головная боль у (28%), дискомфорт в правом подреберье (23,3%). Наличие дискомфорта и боли в правом подреберье можно объяснить гепатомегалией (КВР $15,4 \pm 1,7$ см) и билиарными дисфунк-

циями.

Через 12 недель терапии в 3-й группе (полипrenoла и модифицированная гипокалорийная диета) у 83,3% пациентов отсутствовало нарушение пищевого поведения, пациенты стали соблюдать режим питания и следовали рекомендуемой диете, у 13,3% сохранялось нарушение пищевого поведения, с преобладанием эмоциогенного (65%). Во второй и в первой группе частота нормального поведения увеличилась до 40% и 10% соответственно ($p < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдения нарушения пищевого поведения сохранялись во 2-й и 1-й группах.

При сравнении клинической картины между группами после курса терапии через 6 и 12 недель, положительная динамика отмечалась в 3-й группе уже к 6-й неделе, отмечено уменьшение одышки при физической нагрузке с 53,3% до 13,3% ($p = 0,005$), купирование таких симптомов, как депрессивное настроение с 13,3% до 3,3%, сонливость в дневное время и после приема пищи с 13,3% до 10%, утомляемость с 33,3% до 10,0% ($p < 0,001$). При сравнении показателей через 12 недель наблюдения отмечались статистически значимые различия ($p = 0,005$). Во 1-й и 2-й группах симптомы сохранялись. Через 6 месяцев в первой группе улучшений в клинической картине не произошло. В третьей группе полностью купировался диспептический синдром, в то время как в 1-й и 2-й группах клиническая симптоматика сохранялась.

Таким образом, на основании полученных данных 12 недельная терапия модифицированной гипокалорийной диетой и полипrenoлом оказала положительное влияние на пищевое поведение, способствовала улучшению клинической картины у больных НАЖБП и ожирением.

3. Лабораторные, ультразвуковые показатели, динамика индекса массы тела у больных с ожирением и НАЖБП на фоне терапии.

Оценка активности трансаминаз у пациентов с ожирением и НАЖБП показала, что активность АЛТ и АСТ и уровень ЩФ достоверно снижались во 2-й и 3-й группах через 12 недель и 6 месяцев лечения (табл. 5), к 12 неделе терапии в 3-й группе (модифицированная гипокалорийная диета и полипrenoла) активность АЛТ снизилась с $57,53 \pm 23,8$ ед/л до $35,97 \pm 13,28$ ед/л; медиана концентрации АЛТ в 3-й группе снизилась 49,50 до 35,5 на 28% (14 ед/л), уровень АЛТ нормализовался у 62% пациентов ($n = 18$), повышенный уровень АЛТ сохранялся у 38% ($n = 12$). Через 3 и 6 месяцев различия показателей по АЛТ становились статистически значимыми ($p = 0,038$ и $p < 0,001$, соответственно).

Содержание АСТ у исследуемых сравниваемых групп через 12 недель и 6 месяцев — существенно различалось ($p < 0,001$ на обоих этапах наблюдения), через 3 месяца различия были незначительны между первой и второй группами ($p = 1,0$), в то время как при сравнении третьей группы как с первой, так и со второй выявлены статистически значимые различия ($p = 0,003$ и $p = 0,006$, соответственно) (табл. 6).

В третьей группе (табл. 6) отмечалось значимое снижение АСТ при сравнении содержания АСТ через 3 и 6 месяцев с исходным уровнем ($p < 0,001$ в обоих случаях). Также отмечалась положительная динамика уровня гамма-ГТП через 12 недель: в 1-й группе уровень гамма-ГТП практи-

чески не менялся (0,03%), во 2-й группе достоверно снизился на 5 ЕД (16,1%) в 3-й группе — на 16 ЕД (34%) при $p < 0,05$.

Таблица 5 — Результаты сравнения АЛТ в исследуемых группах в динамике

Группа	Этап наблюдения						p
	Исходный		12 недель		6 мес.		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Первая	47	36–58	45	36–58	45	34–56	0,295
Вторая	48	41–74	42	35–48	28,5	24–31	<0,001*
Третья	49,5	39–79	35,5	29–43	28,5	26–32	<0,001*
p	0,403		0,038*		< 0,001*		—

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 6 — Результаты сравнения АСТ в исследуемых группах в динамике

Группа	Этап наблюдения						p
	Исходный		3 мес.		6 мес.		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Первая	36,5	30–41	37	31–42	38	31–43	0,024*
Вторая	38	24–48	36	26–45	29,5	21–32	<0,001*
Третья	35,5	23–41	26,5	21–31	25	20–30	<0,001*
p	0,694		0,001*		< 0,001*		—

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Проведенный статистический анализ отношения АСТ/АЛТ с помощью критерия Краскела–Уоллиса не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами на исходном этапе наблюдения ($p = 0,318$), а также через 3 месяца ($p = 0,539$). Через 6 месяцев различия между исследуемыми группами были статистически значимыми ($p = 0,018$).

Также выявлено, что у пациентов, получавших диету и полипиренол, к 12 неделям лечения отмечается достоверное снижение индекса массы тела по отношению к исходному и при сравнении с группой 1 (гипокалорийная диета), установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами ($p < 0,001$). По критерию Данна и критерию Фридмана также были выявлены статистически значимые различия по массе тела больных при сравнении 1-й группы со 2-й ($p = 0,002$) и 3-й ($p = 0,001$).

Несмотря на то, что во 2-й и 3-й группах снижение массы тела было практически одинаково, во 2-й группе через 12 недель медиана снижения массы тела составляла 16,96 [23,57;9,5]%, в 3-й группе 16,17 [34,64;9,0]% (рис. 2), нормализация АЛТ и АСТ достоверно статистически значима была выявлена только в 3-й группе пациентов, получающих полипиренол и модифицированную диету.

Через 6 месяцев различия по массе тела между группами стали еще более выраженными. При сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й уровень значимости составил $p < 0,001$. Во второй группе медиана снижения массы тела составила 24,7 [30,3;15,5]%, в третьей группе 24,1 [44,09;12,0]%.

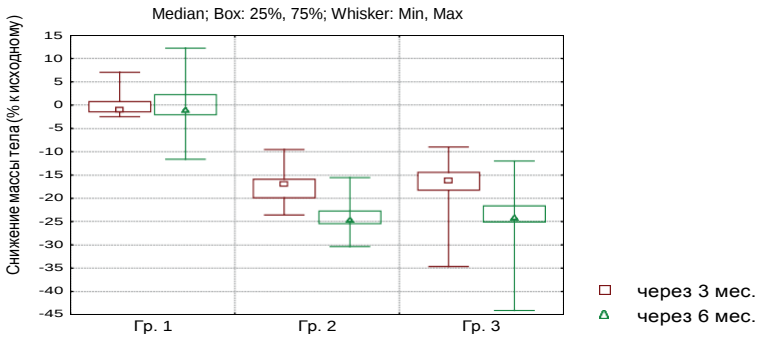


Рисунок 2 — Динамика снижения массы тела (%) через 3 и 6 месяцев

Анализ данных УЗИ печени у 90 пациентов НАЖБП с ожирением выявил наличие гепатомегалии в 97,5%, признаки повышенной эхогенности — 99,9%, снижение сосудистого рисунка — у 20%, дистальное затухание эхо-сигнала — у 48%, спленомегалию у 2%. По классификации Бацкова (1995, 2005) у 33,3% больных степень гепатоза соответствовала 1-й степени, у 62,2% — 2-й степени, у 4,4% — 3-й степени жирового гепатоза.

Через 12 недель выявлен регресс жировой инфильтрации печени у пациентов 2-й и 3-й групп: уменьшилась 2 степень гепатоза на 16,6% во 2-й группе, на 23,4% в 3-й группе ($p < 0,05$), что подтверждает протекторное действие модифицированной гипокалорийной диеты и полипренола. При этом у больных с НАЖБП и ожирением без полипренола на 11% увеличилось число пациентов с жировым гепатозом.

Таким образом, проведенная оценка лабораторных, инструментальных методов исследований, динамики индекса массы тела пациентов показала регресс цитолитического синдрома к 12 неделе терапии в группе модифицированной гипокалорийной диеты и полипренола, улучшение УЗИ признаков НАЖБП во 2-й и 3-й группах при одинаковом снижении массы тела в данных группах.

4. Оценка предикторов высокого риска прогрессирования НАЖБП у больных с ожирением.

При оценке предикторов высокого риска прогрессирования НАЖБП у больных с ожирением установлено, что метаболический синдром выявлен у 68,9% пациентов (табл. 7), сахарный диабет 2-го типа — у 23%, гипертриглицеридемия, 36,6%, таким образом, 70% обследуемых пациентов относятся к группе высокого риска прогрессирования НАЖБП. Выявлены и другие маркеры нарушения обмена: повышение ЛПНП 73,3%, снижение ЛПВП 28,8%, артериальная гипертензия 35,1%, нарушение толерантности к углеводам 13,3%, гипергликемия натощак — 22,2%, гиперхолестеринемия у 68,8% и гиперурикемия 45%. Немодифицируемые факторы риска прогрессирования НАЖБП: возраст старше 45 лет и женский пол определены у 52% ($n = 47$) и 60% ($n = 54$) обследуемых больных соответственно.

Таблица 7 — Частота метаболического синдрома у пациентов с ожирением и НАЖБП (%)

Метаболический синдром	Все пациенты (n = 90)	Группы		
		1-я группа гипокалорийная диета (n = 30)	2-я группа модифиц. гипокалорийная диета (n = 30)	3-я группа Ропрен+ модиф. гипокалорийная диета (n = 30)
До лечения	62 (68,9%)	19 (63,3%)	19 (63,3%)	24 (80,0%)
Через 12 нед.	44 (48,9%)	22 (73,3%) *	14 (46,7%)*	8 (26,7%) *

* — $p < 0,05$ достоверность с исходными данными

Через 12 недель терапии отмечается достоверное уменьшение частоты метаболического синдрома в группе модифицированная гипокалорийная диета на 26,22%, в группе полипrenoл и модифицированной гипокалорийной диеты — на 66,6% (разница достоверна, $p < 0,05$) за счет снижения уровня холестерина, ЛПНП, снижения цифр гликемии натощак. Медиана уровня холестерина в группе, получающей полипrenoл и модифицированную диету, снизилась на 0,6 ммоль/л (11%); в группе редуцированной диеты — на 0,5 ммоль/л (6,1%). Уровень ЛПВП повысился на 0,2 ммоль/л (16%) в группе полипrenoла; в группе модифицированной гипокалорийной диеты — на 0,2 ммоль/л (15%). Уровень медианы триглицеридов не менялся в группе гипокалорийной диеты, а в группе модифицированной диеты и полипrenoла уровень триглицеридов снизился на 0,1 ммоль/л (5,8%). Также отмечено влияние полипrenoла Ропрена на снижение уровня ЛПНП. Через 12 недель уровень ЛПНП снизился на 1,2 ммоль/л (31,5%). В группе пациентов на модифицированной гипокалорийной диете наблюдалось снижение на 0,7 ммоль/л (17,9%), в группе получающих гипокалорийную диету прослеживалась тенденция к повышению ЛПНП на 0,2 ммоль/л (19%). Нормализация гликемии натощак отмечена у 15% в 3-й группе, у 10% во 2-й группе.

На основании анализа клинической картины и биохимических параметров в 3 группах пациентов можно сделать заключение, что терапия полипrenoлом и модифицированной гипокалорийной диетой была более эффективна для коррекции уже имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с абдоминальным ожирением, и тем самым положительно влияла на модифицируемые факторы риска прогрессирования НАЖБП у больных с ожирением.

5. Оценка индексов стеатоза и фиброза.

По результатам оценки индекса стеатоза HSI (Hepatic steatosis index) у пациентов всех групп изначально индекс был более 36, что свидетельствует о высокой степени наличия стеатоза у пациентов. Проведено сравнение индекса стеатоза (HSI) через 12 недель и 6 месяцев терапии. Выявлено снижение индекса стеатоза (HSI) через 12 недель терапии: в 3-й группе индекс ниже 36 у 20% — достоверно по отношению к первой группе ($p < 0,05$). В то время как во 2-й группе не получено статистически значимых различий по отношению к первой группе, индекс ниже 36 у 13,3% ($p > 0,05$). Медиана

индекса HSI через 12 недель в первой группе составила 46,1 [38,04;61,12], второй группе 42,71 [33,05;59,86], третьей 39,16 [31,8;57,27] $p < 0,001$ (табл. 8).

Таблица 8 — Результаты сравнения индекса стеатоза HSI в исследуемых группах в динамике. Представлена Медиана

Группа	Этап наблюдения						p
	Исходный		3 мес.		6 мес.		
	Me	Q _I -Q ₃	Me	Q _I -Q ₃	Me	Q _I -Q ₃	
Первая	46,7	37,12–63,6	46,1	38,04–61,12	45,7	38,3–66,9	p < 0,001*
Вторая	50,71	39,35–75,65	42,71	33,05–59,86	38,15	29,68–50,13	p < 0,001*
Третья	48,27	38,05–78,11	39,16	31,8–57,27	36,6	27,80–50,22	p < 0,001*

* — различия (изменения) статистически значимы.

Через 6 месяцев в 3-й группе индекс ниже 36 у 43%, а во 2-й группе у 36%, достоверно по отношению к 1-й группе ($p < 0,05$), между 2 и 3-й группами различия недостоверны ($p > 0,05$), тогда как в 1-й группе не выявлено снижения индекса. Положительная динамика данного показателя была выявлена только у больных 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой (рис. 3).

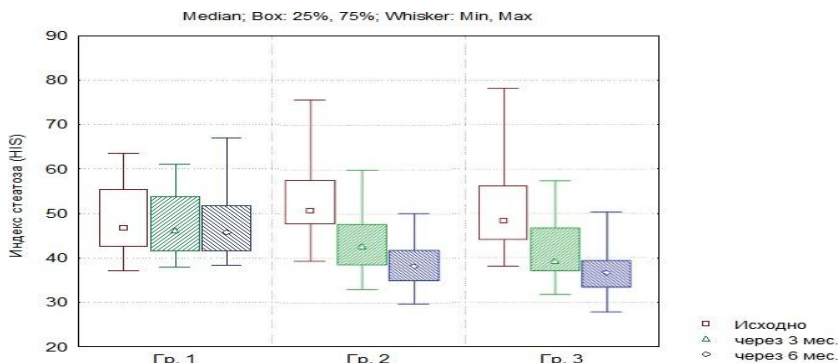


Рисунок 3 — Индекс стеатоза (HSI) через 3 и 6 месяцев

При сравнении индекса стеатоза (FLI — fatty liver index) между исследуемыми группами на исходном этапе статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,17$). После лечения различия становились существенными по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$). Через 12 недель доля исследуемых с нормальными значениями индекса стеатоза (менее 30) в 3-й группе увеличилась с 53,3 до 63,3%, во 2-й группе с 46,7 до 73,3%, различия индекса FLI во второй и третьей группах были статистически не значимыми ($p = 0,988$).

Во второй группе отмечалось снижение индекса стеатоза, динамика была статистически значимой ($p < 0,001$). Медианы показателя составляли 72,11 и 29,83, соответственно (табл. 9). В третьей группе индекс стеатоза также снижался в результате лечения у всех пациентов, динамика была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходный показатель составлял 69,62, через 12 недель терапии — 29,89 (рис. 4)

Таким образом, на фоне терапии модифицированной гипокалорийной диетой и полипrenoлом выявлена положительная динамика индекса стеатоза HSI уже через 12 недель терапии (снижение HSI у больных на 20% от исходного ($p < 0,005$)). Определение индексов стеатоза HSI и FLI в динамике позволяет оценивать эффективность проводимой терапии НАЖБП у больных с ожирением. В результате проведенного исследования доказана целесообразность включения расчетных индексов стеатоза в план ведения пациентов с ожирением и НАЖБП для контроля терапии.

Таблица 9 — Результаты сравнения индекса стеатоза (FLI — fatty liver index)

Группа	Этап наблюдения				p
	До лечения		Через 12 недель терапии		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Первая	61,07	40,83–75,75	64,09	45,51–78,49	<0,001*
Вторая	72,11	45,8–93,04	29,83	16,33–59,94	<0,001*
Третья	69,62	56,46–85,87	29,89	21,17–35,33	<0,001*
P ₁₋₂₋₃	0,17		< 0,001*		

* — различия (изменения) показателей статистически значимы

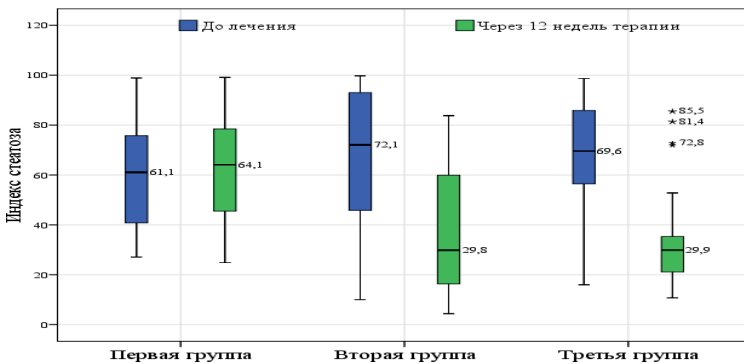


Рисунок 4 — Индекса стеатоза (FLI — fatty liver index) через 12 нед. лечения

По шкале BARD проведена оценка вероятность фиброза, исходно сумма баллов составила: у 1,1% больных — 0 баллов, у 42,2% — 1 балл, у 16,6% — 2 балла, у 32,2% — 3 балла, у 7,7% — 4 балла. Вероятность фиброза F3–F4 по шкале BARD у больных НАЖБП с ожирением выявлена у 56,6% обследуемых пациентов ($n = 51$), минимальная вероятность фиброза у 43,3% ($n = 39$). Проведенный статистический анализ не позволил выявить статистически значимые различия оценок по шкале BARD в сравниваемых группах на всех этапах лечения и наблюдения ($p > 0,05$).

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм ведения пациентов с НАЖБП и ожирением представлен на рисунке 5. Предлагается определять группу риска у больных НАЖБП и ожирением перед началом терапии.

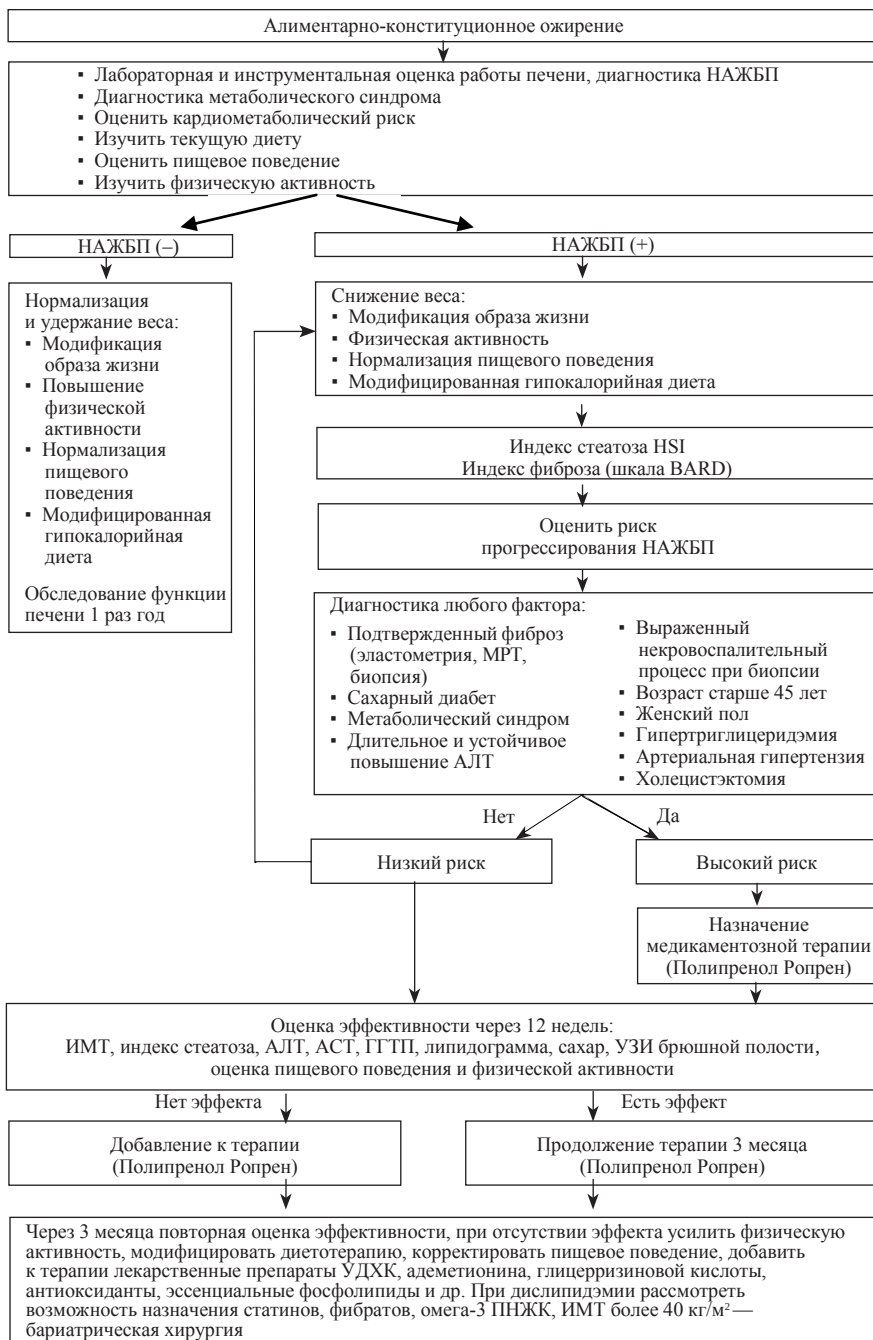


Рисунок 5 — Методика ведения пациентов с ожирением и НАЖБП

Перспективы дальнейшей разработки темы.

1. Учитывая высокий риск прогрессирования НАЖБП у больных с ожирением, необходимо изучить роль индексов фиброза: NAFLD fibrosis score, Forns score для оценки прогноза пациентов с ожирением и НАЖБП. Сопоставить значения индексов с данными эластографии на фоне лечения и определить их роль для практического применения.
3. Учитывая положительное влияние полипrenoлов на метаболические факторы риска, целесообразно изучить влияние полипrenoлов на течение инсулиннезависимого сахарного диабета и ишемической болезни сердца.
2. В экспериментальном исследовании изучить способность полипrenoлов предотвращать развитие стеатогепатита и фиброза печени у крыс на фоне гиперкалорийной диеты.

ВЫВОДЫ

1. Кормление животных гиперкалорийным рационом в течение 3 и 4 недель приводит к развитию морфологических и функциональных изменений печени в виде стеатогепатита. Применение полипренольного препарата в сочетании с модифицированной диетой благоприятно влияет на лабораторные и морфологические параметры стеатогепатита у крыс по критериям NAS, NAI, NASII, SAF по сравнению с группами крыс, получавшими только гипокалорийную или стандартную диету ($p < 0,005$).
2. Наиболее частым расстройством пищевого поведения у больных НАЖБП с ожирением является эмоциональный тип. Терапия модифицированной гипокалорийной диетой в сочетании с полипренолом у пациентов с НАЖБП и ожирением приводит к нормализации пищевого поведения регрессу клинических проявлений НАЖБП к 12-й неделе терапии ($p < 0,005$).
3. Сочетание модифицированной гипокалорийной диеты с полипренолом оказывает более значимое улучшение лабораторных показателей функции печени (снижение цитолитической активности, нормализация уровня ГГТП), по сравнению с пациентами, получавшими только гипокалорийную диету ($p < 0,001$). По данным ультрасонографического исследования 1-я степень гепатоза выявляется у 33,3%, 2-я степень — у 62,2%, 3-я степень — у 4,4%. Через 12 недель выявлен регресс жировой инфильтрации печени у пациентов 2-й и 3-й групп: уменьшилась 2 степень гепатоза и гепатомегалия: на 16,6% во 2-й группе, на 23,4% в 3-й группе ($p < 0,05$).
4. У пациентов с НАЖБП и ожирением выявлены следующие предикторы прогрессирования НАЖБП: модифицируемые — метаболический синдром у 68,9%, гипертриглицеридемия 36,6%, сахарный диабет 2-го типа 23% и немодифицируемые — возраст старше 45 лет у 52% и женский пол у 60%. Сочетание терапии модифицированной гипокалорийной диетой с полипренолом влияет на предикторы высокого риска прогрессирования НАЖБП, оказывает более значимое улучшение, липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП и ожирением, что способствует уменьшению параметров метаболического синдрома у 53,3% по сравнению с пациентами, получавшими только гипокалорийную диету ($p < 0,001$).

5. У всех обследуемых пациентов с НАЖБП и ожирением изначально индекс HSI (Hepatic steatosis index) более 36. Вероятность фиброза по шкале BARD (более 2 баллов) составляет 56,6%. Отмечается достоверное снижение индекса стеатоза (HIS) и FLI через 12 недель терапии: в 3-й группе индекс (HIS) ниже 36 у 20% — достоверно по отношению к первой группе ($p < 0,05$). Сочетание дифференцированной терапии модифицированной диетой с полипrenoлом оказывает положительное влияние на динамику индекса стеатоза HIS и индекса стеатоза FLI через 12 недель терапии ($p < 0,001$). Динамика показателя по шкале BARD в ходе лечения не достоверна.
6. Для определения тактики ведения целесообразно выделять группы высокого и низкого риска прогрессирования НАЖБП. Включение в комплексную терапию полипrenoла в сочетании с модифицированной гипокалорийной диетой у пациентов высокого риска прогрессирования НАЖБП повышает эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ожирением и НАЖБП целесообразно применение модифицированной диеты в комбинации с полипrenoлом Ропрен для снижения риска метаболических нарушений и уменьшения активности трансаминаз.
2. Модифицированную гипокалорийную диету и полипренол при НАЖБП и ожирении назначают на 3–6 месяцев. Гипокалорийная модифицированная диета 600–700 Ккал в сутки в течение 7 дней, далее физиологически сбалансированная, редуцированная по химическому составу и энергетической ценности диета в расчете на кг\мт: белки 0,7–0,9 (г/кг), жиры 0,7–0,9 (г/кг), углеводы 2,9–3,4 (г/кг), 1200–1400 Ккал в сутки. Стандартная дозировка Ропрена составляет 3 капли 3 раза в день во время еды в течение первых 3 месяцев, последующие 3 месяца по 2 недели каждого месяца в той же дозе.
3. Эффективность модифицированной гипокалорийной диеты в комбинации с полипrenoлом Ропрен контролировать по лабораторным и инструментальным параметрам через 12 недель от начала лечения.
4. Для динамического наблюдения пациентов с НАЖБП и ожирением целесообразно оценивать индексы стеатоза на фоне терапии. Для расчета индекса стеатоза HSI, требуется определение ИМТ, ОТ пациента, лабораторных показателей крови АЛТ, АСТ, ГГТП, триглицеридов и проведение диагностики сахарного диабета.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Султанов, В. С. Опыт применения препарата Ропрен при лечении острого вирусного гепатита А / В. С. Султанов, В. Б. Трусов, Е. Н. Лаптева, Ю. Р. Попова // Материалы XVII Российского конгресса «Гепатология сегодня». — М., 2012. — С. 12.
2. Лаптева, Е. Н. Состояние печени у больных с ожирением на фоне дифференцированной терапии / Е. Н. Лаптева, Ю. Р. Попова, Е. Е. Атлас // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2013. — Т. XXIII, № 1. — С. 62.

3. Атлас, Е. Е. Сравнительная оценка дифференцированной терапии жировой дистрофии печени в эксперименте / Е. Е. Атлас, Ю. Р. Попова, Е. Н. Лаптева // Материалы 1-й международной конференции «Проблемы науки, медицины и образования», заочная / ТулГУ. — Тула, 2014. — 114 с.
4. Лаптева, Е. Н. Клинико-морфологические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени и их коррекция при ожирении / Е. Н. Лаптева, Е. Е. Атлас, Ю. Р. Попова, В. С. Султанов, В. Б. Трусов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. XXIV, № 5. — С. 72.
5. Попова, Ю. Р. Применение гепатопротектора Ропрен в лечении НЖБП у больных с ожирением / Ю. Р. Попова, Е. Н. Лаптева, Е. Е. Атлас, В. С. Султанов, В. Б. Трусов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 47. (Материалы XXI ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня» 18–20 марта 2016 года). — 2016. — Т. XXVI, № 1. — С. 54.
6. Попова, Ю. Р. Опыт применения растительного гепатопротектора «Ропрен» в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с ожирением / Ю. Р. Попова, Е. Н. Лаптева, Е. Е. Атлас // Успехи современной науки и образования. — 2016. — № 9 (3). — С. 134–139.
7. Попова, Ю. Р. Коррекция морфофункционального состояния печени при ожирении / Ю. Р. Попова, Е. Е. Атлас // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. — 2017. — № 2. URLdoi: 12.12737/article_593f9b997238e9.07094355
8. Лаптева, Е. Н. Ожирение, нарушение пищевого поведения и прокрастинация. Опыт врача-гастроэнтеролога / Е. Н. Лаптева, Ю. Р. Попова, М. С. Дмитриченко, Д. С. Дьячкова-Герцева // Материалы Международного съезда Ассоциации когнитивно-поведенческой психотерапии (Сборник научных статей) 19–28 мая 2017 г. — СПб. — 2017. — С. 61–64.
9. Лаптева, Е. Н. Полипrenoлы в практике / Е. Н. Лаптева, Ю. Р. Попова, Е. Н. Атлас // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова. 18–21 мая. — 2017. — С. 1751.
10. Лаптева, Е. Н. Полипrenoлы в клинической практике / Е. Н. Лаптева, В. С. Султанов, Ю. Р. Попова, Е. Е. Атлас // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2018. — № 2. — С. 7–12.
11. Попова, Ю. Р. Коррекция метаболических расстройств и нарушения пищевого поведения у больных с ожирением и НАЖБП / Ю. Р. Попова, Е. Н. Лаптева, Е. Е. Атлас // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и Технические науки». — 2018. — № 8. — С. 163–167.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	— аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	— аспарагиновая аминотрансфераза
ВОЗ	— всемирная организация здравоохранения
Г-ГТП	— гамма-глутамилтранспептидаза
ЖБП	— жировая болезнь печени
ИМТ	— индекс массы тела
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МС	— метаболический синдром
НАЖБП	— неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	— неалкогольный стеатогепатит
ОХ	— общий холестерин
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
РГА	— Российская гастроэнтерологическая ассоциация
СД	— сахарный диабет
УДХК	— урсодезоксихолевая кислота
НIS	— Hepatic steatos index — индекс стеатоза печени
FLI	— Fatty liver index индекс стеатоза печени

