

Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения

Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина, М. В. Гончарова, И. В. Медведева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Тюмень, Российская Федерация

Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month follow-up

L. V. Chesnokova, I. M. Petrov, I. A. Troshina, M. V. Goncharova, I. V. Medvedeva

State educational government-financed institution of higher professional education «Tyumen state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation

Цель исследования. Изучить влияние немедикаментозной коррекции массы тела на уровень маркёров высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материал и методы. Обследовано 117 пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в ассоциации с ожирением и метаболическим синдромом (МС) — соответственно 59 и 58 человек, медиана возраста 43 (38–46) года и 45 (39–49) лет. Определялась концентрация маркёров липидного и углеводного обмена, TNF- α , лептина, адипонектина и метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. Снижение массы тела на 5% и более отмечено у 44,1% пациентов с НАЖБП в ассоциации с ожирением и у 56,6% в сочетании с МС, что сопровождалось значимым уменьшением концентрации атерогенных фракций липидов (холестерин, липопротеиды низкой плотности), снижением индекса инсулинорезистентности таких маркёров системного воспаления, как СРБ и TNF- α , а также уменьшением концентрации лептина в группе с МС. Сравнительный

Aim of investigation. To study the effect of non-pharmaceutical correction of body weight on the level of high cardio-vascular risk markers at *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Material and methods. Overall 117 patients with NAFLD at steatosis stage combined to obesity or *metabolic syndrome* (MS) — 59 and 58 patients respectively, mean age 43 years (38 to 46 years) and 45 years (39-49) were investigated. Levels of lipid and carbohydrate metabolism markers, TNF- α , leptin, adiponectin and *nitric oxide* (NO) metabolites were evaluated.

Results. Weight loss for at least 5% was gained in 44,1% of patients with NAFLD in association to obesity and in 56,6% of those with NAFLD in combination to MS, that was accompanied by significant reduction of lipid atherogenic fraction levels (cholesterol, low density lipoproteins), decrease of insulin resistance index, CRP and TNF- α inflammation markers, and decrease of leptin concentration in MS group. Comparative analysis of adiponectin and NO metabolites concentration has shown demonstrated, that in patients with NAFLD both in combination to obesity, and in combination to MS the

Петров Иван Михайлович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Тюменская государственная медицинская академия Контактная информация: petrovtkb@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Petrov Ivan M — MD, assistant-professor, chair of hospital course of internal diseases and endocrinology, Tyumen state medical academy. Contact information: petrovtkb@mail.ru; 625007, Tyumen, street Odesskaya, 54

Чеснокова Лариса Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тюменская государственная медицинская академия. Контактная информация: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Chesnokova Larisa V — MD, senior lecturer of chair of propedeutics of internal diseases, Tyumen state medical academy. Contact information: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, Tyumen, Odesskaya street, 54

анализ концентрации адипонектина и метаболитов NO показал, что у пациентов с НАЖБП как в сочетании с ожирением, так и в сочетании с МС целевой уровень снижения массы тела сопровождается повышением содержания адипонектина ($p < 0,05$) и стабильных метаболитов NO ($p < 0,05$), тогда как концентрация нитритов значимо увеличивается ($p < 0,05$) только у пациентов с ожирением.

Выводы. Снижение массы тела на 5% и более у пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза характеризуется уменьшением концентрации биохимических маркёров высокого сердечно-сосудистого риска, на фоне этого, в группе с неэффективностью лечения физические упражнения не менее 40 мин в день ассоциируются с более низким уровнем индекса инсулинорезистентности и TNF- α на фоне более высокой концентрации метаболитов NO.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелий, лептин, адипонектин, немедикаментозная коррекция массы тела, физическая активность.

Рост интереса к *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) вызван тем, что именно она по праву считается одним из самых распространенных заболеваний печени [1, 2]. По мнению многих исследователей, клиническая значимость выделения патологии обусловлена взаимосвязью с генезом атеросклероза [3, 4], что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве предиктора высокого риска болезней системы кровообращения [5, 6].

В связи с этим увеличение частоты ожирения и последовавшим за этим рост заболеваемости НАЖБП, распространенность которой среди пациентов с *метаболическим синдромом* (МС) варьирует в диапазоне 60–75% [7, 8], с наличием эластометрических признаков фиброза более чем у 30% пациентов [9], диктует необходимость научного обоснования эффективности коррекции избыточной массы тела на уровень биохимических маркёров высокого сердечно-сосудистого риска и параметров, отражающих функцию эндотелия у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Анализ сведений литературы показывает, что снижение массы тела составляет основу лечения НАЖБП и сопровождается улучшением метаболического профиля с динамикой гистологической картины. У больных с ожирением для достижения отчетливого повышения уровня адипонектина рекомендуется потеря массы тела более 10% [10]. Накопленный нами опыт говорит о том, что достижение и поддержание указанных результатов регистрируется у 20–30% пациентов с ожирением и МС [11]. На фоне этого встречаются лишь единичные работы, свидетельствующие об изменении уровня адипонектина при соблюдении

target level of weight loss is accompanied by elevation of adiponectin level ($p < 0,05$) and NO stable metabolites ($p < 0,05$), whereas concentration of nitrites is increased significantly ($p < 0,05$) only in obese patients.

Conclusions. Weight loss for 5% and over at steatosis stage of NAFLD is characterized by decrease of biochemical cardio-vascular risk markers, in addition the group with 40 min/day physical exercises inefficacy had lower level of insulin resistance index and TNF- α along with higher levels of NO metabolites.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, endothelium, leptin, adiponectin, nonpharmaceutical treatment of body weight, physical activity.

больными НАЖБП диеты и режима физической активности, без значимого снижения массы тела. Предполагается, что физические упражнения сами по себе не увеличивают содержание сывороточного адипонектина [12], однако уменьшение *инсулинорезистентности* (ИР) за счет изменения метаболизма в мышечной ткани в определенной степени способствует данному процессу.

Цель исследования: по данным 6-месячного проспективного наблюдения изучить влияние немедикаментозной коррекции массы тела на состояние углеводного обмена, концентрацию некоторых маркёров системного воспаления — *C-реактивного белка* (СРБ), *фактора некроза опухоли- α* (TNF- α), адипокинов (лептин, адипонектин) и метаболитов *оксида азота* (NO) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза в ассоциации с ожирением и метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования

Обследовано 117 пациентов с *абдоминальным ожирением* (АО) и МС в сочетании с НАЖБП в стадии стеатоза. НАЖБП диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования. При ультразвуковом исследовании определяли наличие стеатоза, устанавливали стадию заболевания с учетом активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП). Ультразвуковыми критериями стеатоза (Accuvix V20 Prestige) являлось более чем 10% содержание в печени *триглицеридов* (ТГ) относительно сухой массы в сочетании с: дис-

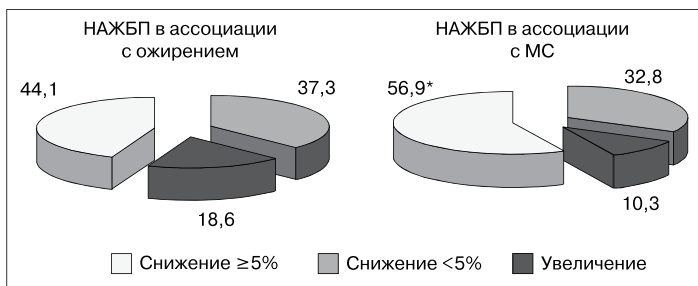
тальным затуханием эхосигнала, диффузной гиперэхогенностью паренхимы, нечеткостью сосудистого рисунка, увеличением эхогенности печени по сравнению с почками.

Пациенты были разделены на две группы: *первая группа* (59 человек) — *объем талии* (ОТ) >80 см у женщин, >94 см у мужчин (НАЖБП в стадии стеатоза) и *вторая группа* (58 человек) — наличие МС (IDF 2005) с признаками НАЖБП в стадии стеатоза. От каждого респондента получено информированное согласие на участие в исследовании, что соответствует требованиям Хельсинкской декларации. Критерии исключения из исследования: НАЖБП в стадии *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) — повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от уровня рекомендуемых значений; возраст старше 60 лет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические, лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудание, парентеральное питание более 2 нед; описторхозная инвазия; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции.

Доля лиц женского пола составила 82,9%, мужского — 17,1%, медиана (Q_1 – Q_3) возраста в первой группе 43 года (38–46), во второй группе — 45 (39–49) лет ($p=0,79$), параметры по *индексу массы тела* (ИМТ) — 32,3 (29,7–35,7) кг/м² и 34,5 (32,2–36,9) кг/м².

Анализ уровня трансаминаз показал, что концентрации АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТП значимо различаются между группами ($p<0,05$), при этом по всем этим позициям регистрируется более высокое их содержание в группе с НАЖБП в стадии стеатоза в сочетании с МС ($p<0,05$), что подтверждается результатами проверки нулевой статистической гипотезы с использованием двустороннего непараметрического критерия Манна–Уитни. Так, у пациентов второй группы активность АсАТ составила 36,0 (27,5–47,5) МЕ/л, АлАТ — 42,5 (20–57) МЕ/л, ЩФ — 236 (198–261) МЕ/л и ГГТП — 43 (31–51) МЕ/л, тогда как в первой группе соответственно 26 (17,4–30) МЕ/л, 25 (18–27) МЕ/л, 201 (186–240) МЕ/л и 38 (23–43) МЕ/л. Таким образом, у всех обследованных пациентов уровень трансаминаз не превышал более чем в 2 раза рекомендованных значений для практически здоровых лиц, что рассматривалось нами как маркер наличия НАСГ.

В процессе 6-месячного проспективного наблюдения определяли влияние снижения массы тела на 5% и более на состояние углеводного обмена, концентрацию некоторых маркеров системного воспаления, адипокинов и маркеров функции эндотелия у пациентов с ожирением и НАЖБП в стадии стеатоза в зависимости от выраженности метаболических нарушений. Кроме того, оценивали влияние увеличения физической активности



Структура динамики массы тела в группах исследования * $p<0,05$ по сравнению с первой группой, критерий χ^2 .

при неэффективности немедикаментозной коррекции массы тела.

Для определения концентрации TNF- α , лептина и адипонектина в плазме крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы Bender MedSystems). Для изучения метаболизма *оксида азота* (NO) исследовали концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (NO₂ и NO₃) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с применением реактива Гриса [13].

Немедикаментозная коррекция включала в себя два компонента: 1) коррекция нутриционного статуса (персонифицированная диета с постепенным снижением суточной калорийности рациона) и 2) выполнение дозированных физических нагрузок умеренной интенсивности (регулярные упражнения ежедневно не менее 45 мин). По данным литературы, предпочтение отдается 60 минутам, однако некоторые руководства по использованию физической активности в рамках коррекции избыточной массы тела и ожирения допускают умеренную интенсивность быстрой ходьбы не менее 30 мин [14, 15].

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 10. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова–Смирнова; учитывая непараметрический характер распределения данных применялись методы непараметрической статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25–75 перцентиля — Ме (интерквартильный размах). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, различия для качественных признаков установлены методом χ^2 . Сравнение клинико-лабораторных параметров в динамике проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин.

Результаты исследования

Анализ динамики ИМТ показал следующее (см. рисунок). Через 6 мес коррекции во всех груп-

Таблица 1
Динамика липидного профиля у пациентов с НАЖБП, достигших и не достигших целевого снижения массы тела, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Первая группа, n=59				Вторая группа, n=58			
	Снижение <5% (n=33)		Снижение ≥5% (n=26)		Снижение <5% (n=25)		Снижение ≥5% (n=33)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
АсАТ, МЕ/л	24 (18,5–31)	21 (17,5–38)	26 (17,5–30)	24 (18–28)	37 (27,5–46,5)	36,5 (25–44,5)	35 (28,5–45,5)	30 (22–35,5)*#
АлАТ, МЕ/л	23 (19–28)	25 (20–27)	25 (20,5–27)	22,5 (17–30)	35 (25–38,5)	37 (29–39)	36,5 (28–39)	33 (28–39)
ЩФ, МЕ/л	210 (189–239,5)	221 (207–257)	201 (186–240)	205 (182–245)	235 (194–263)	238 (189–253)	240,5 (199–271)	238 (200–265)
ГГТП, МЕ/л	36 (26–41)	36 (26–41)	38 (23,5–43)	37 (20–42)	44,5 (32–51)	44,5 (32–51)	43 (31–48)	37 (25–42)*#
ОХС, ммоль/л	5,3 (4,7–5,38)	5,38 (4,75–5,89)	5,3 (4,7–5,38)	5,11 (4,45–5,67)*#	5,9 (5,61–6,4)	5,8 (5,61–6,4)	5,8 (5,41–6,1)	5,3 (4,9–5,9)*#
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,12–1,26)	1,27 (1,34–1,6)	1,2 (1,1–1,26)	1,29 (1,22–1,3)	1,14 (1,08–1,26)	1,1 (1,08–1,36)	1,12 (1,08–1,26)	1,21 (1,1–1,3)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,8–3,5)	3,08 (2,54–3,62)	3,3 (2,94–3,7)	2,54 (2,22–2,97)*#	3,47 (3,3–3,8)	3,5 (3,2–3,68)	3,47 (3,3–3,8)	3,2 (3,0–3,45)*#
КА, у.е.	3,3 (2,76–3,6)	3,24 (2,9–3,5)	3,4 (2,6–3,8)	2,95 (0,73–1,21)*#	4,18 (3,6–4,5)	4,23 (3,8–4,6)	4,18 (3,3–4,7)	3,38 (2,9–3,89)*#
ТГ, ммоль/л	1,46 (1,2–1,54)	1,4 (1,31–1,67)	1,39 (1,1–1,5)	1,35 (1,2–1,6)	1,9 (1,6–2,1)	1,8 (1,61–2,08)	1,86 (1,68–2,11)	1,7 (1,5–2,0)

Примечания: ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,

КА – коэффициент атерогенности

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Вилкоксона; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

пах исследования отмечено значимое снижение данного показателя (p<0,05). У пациентов с НАЖБП в сочетании с АО он снизился до 31,2 (28,5–33,9) кг/м², что составило 3,7 (3,2–6,7)% от исходного уровня. В группе НАЖБП в сочетании с МС медиана (Q₁–Q₃) снижения составила 6,6 (3,7–7,2)% (p<0,05) – в абсолютных значениях ИМТ равнялся 31,9 (29,9–33,6) кг/м².

Таким образом, масса тела по итогам 6-месячного проспективного наблюдения у пациентов первой группы снизилась на 3,7 (3,2–6,7)%, а во второй группе – на 5,8 (3,7–6,1)%. На фоне этого у больных обеих групп значимо (p<0,05) снизились показатели *объема бедер* (ОБ) – на 2,6 (1,8–3,8)% в первой группе и на 4,0 (3,5–5,7)% во второй, тогда как статистически значимая динамика по ОТ выявлена только в группе пациентов с НАЖБП в сочетании с МС – 3,6 (2,3–4,8)% (p<0,05). Исследование динамики массы тела в процентном соотношении показало, что через 6 мес наблюдения в первой группе целевое снижение массы тела отмечено у 44,1% больных, аналогичные параметры во второй группе составили 56,6%.

У пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в сочетании с МС при достижении целевого снижения массы тела статистически значимо снижалась активность АсАТ (p<0,05) и ГГТП (p<0,05) при некоторой динамике по содержанию АлАТ (табл. 1). У больных с АО показатели данных ферментов практически не изменились. При этом у пациентов с МС в сочетании с НАЖБП уровень АсАТ и ГГТП был ниже не только исходных значений, но и аналогичных параметров у пациентов без достижения целевого снижения массы тела (p<0,05), составляя 30 (22–35,5) МЕ/л и 37 (25–42) МЕ/л соответственно. На фоне этого у пациентов первой группы, не достигших целевого снижения массы тела, увеличилось содержание ЩФ

Таблица 2

Динамика параметров углеводного обмена, концентрации СРБ, TNF- α , адипокинов и метаболитов NO у пациентов с НАЖБП, достигших и не достигших целевого снижения массы тела, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Первая группа, n=59				Вторая группа, n=58			
	Снижение <5% (n=33)		Снижение ≥5% (n=26)		Снижение <5% (n=25)		Снижение ≥5% (n=33)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Инсулин, нг/мл	11,9 (7,7–15,2)	9,2 (7,1–11,8)*	12,1 (7,6–14,9)	8,9 (6,9–10,7)*	16,1 (12,7–19,8)	13,6 (11,4–14,9)	15,9 (12,2–21,5)	12,1 (9,7–14,7)*#
Индекс НОМА-IR	2,54 (1,9–2,7)	2,1 (1,5–2,32)*	2,6 (1,8–2,9)	1,9 (1,59–2,2)*	3,1 (2,18–4,3)	2,8 (2,4–4,1)	3,2 (2,5–4,0)	2,71 (2,3–3,67)*#
СРБ, мг/л	1,81 (1,3–3,1)	1,6 (1,1–2,5)*	1,9 (1,2–3,0)	1,5 (1,1–2,41)*	3,09 (2,5–4,3)	2,8 (2,1–3,6)*	3,18 (2,65–4,3)	2,6 (2,12–3,79)*
TNF- α , пг/мл	188 (114,6–299,1)	179 (101–280,5)	195,6 (112,4–286,4)	164,2 (102,1–232,1)*	246,4 (181,1–343,7)	260 (187,5–356,2)	250,4 (179,5–351,2)	220,4 (157,8–296,8)*#
Лептин, нг/мл	18,1 (14,1–28,9)	18,9 (14,8–30,4)	18,5 (14–32,9)	17,4 (13,2–26,9)	21,4 (11,4–29,1)	19,9 (12,5–26,5)	20,5 (12,6–27,8)	17,8 (11,2–21,5)*
Адипонектин, нг/мл	9,8 (7,2–11,4)	9,5 (7,0–11,4)	10,1 (7,5–11,9)	10,9 (7,9–13,4)*	8,21 (6,9–12,1)	8,4 (7,7–12,9)	8,1 (7,2–11,4)	8,6 (7,8–13,4)*
NO ₂ , мкмоль/л	2,3 (2,1–2,7)	2,4 (2,0–2,8)	2,4 (1,9–2,6)	2,7 (2,2–2,89)*	2,26 (1,99–2,47)	2,29 (2,1–2,9)	2,3 (1,9–2,5)	2,5 (2,32–2,8)*
NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	33,5 (27,4–39,5)	34,8 (26,9–37,8)	32,8 (25,7–38,2)	38,9 (29,3–38,2)	31,5 (25,6–33,8)	32,8 (23,7–35,5)	30,4 (24,5–34,5)	32,9 (27,6–35,6)*

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Вилкоксона; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

(p<0,05) – с 210 (189–239,5) до 221 (207–257) МЕ/л.

При сравнительном анализе липидного профиля пациентов (см. табл. 1) установлено, что в группе больных НАЖБП в сочетании с АО при достижении целевого снижения массы тела отмечено статистически достоверное снижение содержания ОХС (p<0,05) и ЛПНП (p<0,05), что привело к значимому уменьшению КА (p<0,05). Также результаты анализа продемонстрировали тенденцию к уменьшению уровня ТГ и росту содержания ЛПВП относительно исходных величин (различия статистически не значимы).

В группе больных НАЖБП в ассоциации с МС получены аналогичные данные. Так, только при достижении целевого снижения массы тела выявлено статистически достоверное снижение содержания ОХС (p<0,05) и ЛПНП (p<0,05). На фоне этого значимо уменьшился КА, уровень которого составил 3,38 (2,9–3,89) у.е., что ниже как исходных величин (p<0,05), так и значений данного параметра у больных без целевого снижения массы тела (p<0,05), у которых аналогичные параметры составили 4,18 (3,3–4,7) и 4,23 (3,8–4,6) у.е. соответственно.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, у больных первой группы после проведения немедикаментозной коррекции массы тела в течение 6 мес было зарегистрировано значимое снижение уровня инсулина (p<0,05) и индекса НОМА-IR (p<0,05) как у пациентов, достигших целевых значений снижения массы тела, так и со снижением массы тела <5%. При НАЖБП в сочетании с МС только в группе с целевым уровнем снижения массы тела отмечена значимая динамика по концентрации инсулина (p<0,05), содержание которого снизилось с 15,9 (12,2–21,5) до 12,1 (9,7–14,7) нг/мл, что сопровождалось снижением индекса ИР (p<0,05) с 3,2 (2,5–4,0) до 2,7 (2,3–3,7) у.е.

В процессе изучения динамики изменений маркеров системного воспаления и адипокинов установлено, что в первой группе с целевым снижением массы тела (5% и более) в сравнении с исходными данными значимо уменьшилась концентрация СРБ и TNF- α (p<0,05). Необходимо отметить также, что даже небольшое снижение массы

Таблица 3

Динамика параметров углеводного обмена, концентрации TNF- α , адипонектина и метаболитов NO у пациентов с НАЖБП с неэффективностью снижения массы тела по результатам проспективного наблюдения, в зависимости от уровня физической активности, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Первая группа, n=33			Вторая группа, n=25				
	Низкая физическая активность (n=15)		Соблюдение рекомендаций (n=18)		Низкая физическая активность (n=12)		Соблюдение рекомендаций (n=13)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Индекс НОМА-IR	2,48 (2,1–2,69)	2,5 (1,9–2,97)	2,54 (1,9–2,7)	2,3 (2,0–2,5)*	3,2 (2,3–4,4)	3,1 (2,9–4,4)	3,1 (2,8–4,3)	2,7 (2,48–3,7)*
TNF- α , пг/мл	186,8 (132,6–301,1)	182 (109,5–290,2)	190 (120,4–281,5)	161 (101–240,9)*	243,1 (175,7–324,6)	280 (196,7–372)	256,4 (181,1–343,7)	237 (190–312,2)*
Адипонектин, нг/мл	9,6 (7,3–11,9)	9,5 (7,2–11,6)	9,9 (7,5–12,4)	9,7 (7,09–12,1)	8,2 (6,5–9,7)	8,4 (7,5–10,3)	8,1 (6,7–11,1)	8,7 (7,0–10,8)
NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	34,2 (28,6–36,4)	33,1 (28,4–35,4)	32,1 (25,3–35,3)	35,9 (29–39,1)*	30,9 (27,5–34,2)	33,1 (24,5–34,1)	32,0 (26,8–34,5)	32,9 (25,3–34,9)

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Wilcoxon; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

тела (менее 5%) приводит к снижению уровня СРБ у данной категории больных (p<0,05). При этом у пациентов с НАЖБП в ассоциации с МС спектр изменений анализируемых показателей также касался в основном группы с достижением целевых цифр снижения массы тела и характеризовался снижением уровня СРБ, TNF- α и лептина (p<0,05). У больных с менее значимым снижением массы тела статистически достоверно уменьшились только показатели СРБ (p<0,05), концентрация которого снизилась с 3,09 (2,5–4,3) до 2,8 (2,1–3,6) мг/л.

Сравнительный анализ концентрации адипонектина и метаболитов NO показал, что у пациентов с НАЖБП в сочетании как с АО, так и с МС снижение массы тела на 5% и более сопровождается увеличением содержания адипонектина и стабильных метаболитов NO (p<0,05), тогда как концентрация NO₂ значимо (p<0,05) увеличивается только у данной категории пациентов первой группы (табл. 3). При этом в группе с неэффективностью лечения соблюдение рекомендаций по физической активности – физические упражнения не менее 40 мин в день – ассоциируется с более низким уровнем индекса ИР и TNF- α (p<0,05) на фоне более высокой концентрации метаболитов оксида азота (p<0,05). Указанные изменения зарегистрированы у пациентов с ожирением, а у пациентов с МС они зафиксированы только по ИР и TNF- α (p<0,05). Значимой динамики по содержанию адипонектина не отмечено ни в одной из групп пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза (см. табл. 3).

Обсуждение результатов исследования

По нашему мнению, более выраженная динамика антропометрических параметров у пациентов с МС связана с исходно более высоким желанием пациентов этой группы снизить массу тела, подтверждением чему служат результаты анамнестического анализа. Согласно рекомендациям экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III, 2003 г.), снижение массы тела у пациентов с АО и МС должно составлять 7–10% от исходной. При такой потере массы тела, как правило, снижается уровень артериального давления, улучшаются показатели липидного и углеводного обмена, однако по опыту многочисленных исследований в указанные границы попадает менее 40–50% участников немедикаментозной коррекции массы тела [11]. В этой связи целевым считалось достижение и поддержание массы тела (по итогам 6-месячного проспективного наблюдения) ниже уровня исходных значений на 5% и более.

Отсутствие динамики по концентрации трансаминаз у пациентов с АО, скорее всего, связано

с исключением на этапе формирования групп исследования больных с высоким содержанием данных ферментов, что рассматривалось как критерий развития стеатогепатита.

Анализ параметров липидного и углеводного обмена показал, что при достижении целевого снижения массы тела коэффициент атерогенности в первой группе снизился на 13,3%, а в группе МС в сочетании с НАЖБП практически на 20%. Полученные данные по динамике концентрации инсулина и индекса НОМА-IR в обеих группах свидетельствуют о снижении степени выраженности ИР на фоне немедикаментозной коррекции массы тела. Этот факт имеет очень важное значение, так как именно ИР рассматривается как одно из главных патогенетических звеньев ожирения и МС, играющее ведущую роль в прогрессировании НАЖБП. [16]. Учитывая при этом исходно высокие показатели концентрации СРБ и TNF- α ($p < 0,05$), данные изменения у больных с НАЖБП и МС могут иметь большое значение в тенденции к нормализации метаболических нарушений, снижая тем самым риск диабета.

ИР приводит также к формированию эндотелиальной дисфункции [17], тогда как адипонектин имеет противоположный эффект, однако механизм его влияния на эндотелий и роль в дан-

ном процессе лептинорезистентности остаются предметом дискуссии [18–20]. Выявленное нами повышение содержания метаболитов NO у больных с НАЖБП можно рассматривать в качестве маркера снижения дефицита NO и некоторого нивелирования дисфункции эндотелия у этих лиц.

Выводы

Снижение массы тела на 5% и более у пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза приводит к существенной нормализации показателей липидного и углеводного обмена, уменьшению содержания провоспалительных цитокинов при росте концентрации адипонектина, что может иметь большое значение в снижении кардиометаболического риска у рассматриваемой категории пациентов. Изменения данных параметров регистрируются как у больных с АО, так и в группе с МС, что дополнительно демонстрирует необходимость наиболее раннего применения активных немедикаментозных мероприятий при МС. При этом в группе с неэффективностью лечения физические упражнения не менее 40 мин в день ассоциируются с более низким уровнем индекса ИР на фоне более высокой концентрации метаболитов оксида азота.

Список литературы

1. *Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспер клин гастроэнтерол 2010; 7:20-4.
1. *Roytberg G.Ye., Sharkhun O.O., Platonova O.Ye., Ushakova T.I.* Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor of atherosclerosis. Ekspier klin gastroenterol 2010; 7:20-4.
2. *Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H.* Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009; 51:371-9.
3. *Targher G., Marra F., Marchesini G.* Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008; 51:1947-53.
4. *Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865-73.
5. *Кособян Е.П., Смирнова О.М.* Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет 2010; 1:55-64.
5. *Kosobyan Ye.P., Smirnova O.M.* Modern concepts of non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. Diabetes mellitus 2010; 1:55-64.
6. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Рос мед вести 2009; 3(14):1-12.
6. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ros med vesti 2009; 3(14):1-12.
7. *Matteoni C., Younossi Z.M., Gramlich T.* Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. Gastroenterology 2009; 116:1413-9.
8. *Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. J Hepatol 2010; 53:372-84.
9. *Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В.* Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клиническая медицина 2013; 12(91):34-8.
9. *Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A., Medvedeva I.V.* Contents of proinflammatory cytokines in relation to fibrosis stage at patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Klin med 2013; 12(91):34-8.
10. *Mousavinasab F., Tahtinen T., Jokelainen J., et al.* Lack of increase of serum adiponectin concentrations with a moderate weight loss during six months on a high-caloric diet in military service among a young male Finnish population. Endocrine 2005; 26:65-9.
11. *Петров И.М., Шоломов И.Ф., Медведева И.В.* Трехлетняя эффективность обучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях организованной популяции промышленного города Крайнего Севера. Ожирение и метаболизм 2013; 3:37-43.
11. *Petrov I.M., Sholomov I.F., Medvedeva I.V.* Efficacy of three-year education of high cardio-vascular risk patients in organized population of Far North industrial city. Ozhirenye i metabolism, 2013; 3:37-43.
12. *Chang L.C., Huang K.C., Wu Y.W., et al.* The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. J Formos Med Assoc 2009; 108:353-66.
13. *Орлова Е.А.* Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности. Укр журн екстремальной мед 2002; 1(3):79-82.
13. *Orlova Ye.A.* Nitrites and nitrates tissue assay at experimental acute renal failure. Ukr zhurn ekstremalnoy med 2002; 1(3):79-82.

14. *Thompson P.D., Buchner D., Piña I.L., et al.* Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity). *Circulation* 2003; 107(24):3109-16.
15. *Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C., Cleeman J.I., Kahn R.A.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109(4):551-6.
16. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(1):4-13.
16. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V.* Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(1):4-13.
17. *Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N., Ha S.W., et al.* Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and *in vivo*: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101(6):6768.
18. *Beltowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39(2):168-78.
19. *Kaur J.* A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014:943162.
20. *Wang J., Wang H., Luo W., Guo C., et al.* Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(5):000299.