

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Артикова С.Г., Даулетбаев Б.К., Юнусова З.В., Касимова Н.Дж.

**«ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ЖИРОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ»**

Монография

Андижан-2025 год

Составители:

- | | |
|-----------------|---|
| Артикова С.Г. | - Заведующая кафедрой Пропедевтика внутренних болезней для педиатрического факультета, АндГосМИ, к.м.н., доцент |
| Даулетбаев Б.К. | - Доцент кафедры Пропедевтика внутренних болезней для педиатрического факультета, АндГосМИ, к.м.н. |
| Юнусова З.В. | - Старшие преподаватель Пропедевтика внутренних болезней для педиатрического факультета, АндГосМИ |
| Касимова Н.Дж. | - Доцент кафедры Пропедевтика внутренних болезней, АндГосМИ, к.м.н. |

Рецензенты:

- | | |
|------------------|---|
| Салахидинов О.С. | - Профессор кафедры Пропедевтика внутренних болезней, АндГосМИ, д.м.н. |
| Фозилов А.В. | - Профессор Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации |

Аннотация

В монографии представлена информация об основных аспектах ведения пациентов с метаболически обусловленной жировой болезнью печени. В монографии представлены данные литературы, отражающие современные представления о роли печени в патогенезе метаболического синдрома и развитии неалкогольной жировой болезни печени.

В монографии подробно описаны современные методы диагностики этих заболеваний. Основная часть монографии содержит данные, полученные в результате собственных наблюдений авторов. Монография рекомендована бакалаврам, магистрам, терапевтам и специалистам по гепатологии.

Annotatsiya

Ushbu monografiyada metabolik assisirlangan jigar yog'li kasalliklariga chalingan bemorlarni olib borishning asosiy jihatlarini haqida ma'lumotlar keltirilgan. Monografiyada metabolik sindrom patogeneza jigarining roli, alkogolsiz yog'li jigar kasalligining rivojlanishi haqidagi zamonaviy tushunchalarni aks ettiruvchi adabiy ma'lumotlar keltirilgan.

Monografiyada ushbu kasalliklarning zamonaviy diagnostika usullari batafsil yoritilgan. Monografiyaning asosiy qismida mualliflarning o'z kuzatuvlari natijasida olingan ma'lumotlar mavjud. Monografiya bakalavrlar, magistrlar, terapevt va hepatologiya yo'nalishlari bo'yicha mutaxassilar uchun tavsiya etiladi.

Annotation

This monograph provides information on the main aspects of the management of patients with metabolically assisted fatty liver disease. The monograph presents literature reflecting modern concepts of the role of the liver in the pathogenesis of metabolic syndrome, the development of non-alcoholic fatty liver disease. The monograph describes in detail modern diagnostic methods for these diseases. The main part of the monograph contains data obtained as a result of the authors' own observations. The monograph is recommended for bachelors, masters, therapists and specialists in hepatology.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

APRI — Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (индекс соотношения АСТ к количеству тромбоцитов)

CAP — Controlled Attenuation Parameter (контролируемый параметр затухания)

FIB-4 — Fibrosis-4 Index (индекс фиброза печени)

GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1 (агонисты рецепторов GLP-1)

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

HbA1c — гликированный гемоглобин

НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (оценка инсулинорезистентности)

ИЛ-6 — интерлейкин-6

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОБ — окружность бёдер

ОТ — окружность талии

ОХ — общий холестерин

СД2 — сахарный диабет 2 типа

СРБ — С-реактивный белок

SGLT2i — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа

ТГ — триглицериды

ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА I. УСЛОВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИ СВЯЗАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	16
1.1. Подходы к терапии пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и лекарственным поражением печени..	16
1.2. Применение статинов при метаболической жировой болезни печени.....	21
1.3. Коморбидность у пациентов с МАЖБП и современные возможности ее ранней диагностики и лечения.....	25
1.4. Патофизиология метаболически ассоциированной жировой болезни печени.....	29
1.5. Инсулинорезистентность и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.....	30
1.6. Избыточное поглощение липидов.....	33
1.7. Метаболизм и метагенез микрофлоры при метаболически ассоциированной жировой болезни печени.....	36
1.8. Генетические механизмы развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа.....	37
1.9. Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.....	38
1.10. Терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени.....	40
1.11. Сахаронижающая терапия и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.....	41
1.12. Ожирение и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.....	43

ГЛАВА II. СИСТЕМНОЕ ВЯЛОТЕКУЩЕЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МАЖБП.....	50
2.1. Методы, используемые для лечения метаболически связанной жировой болезни печени.....	50
2.2. Оценка результатов частного исследования.....	53
2.3. Влияние оксидативного стресса и цитокинового дисбаланса на прогрессирование МАЖБП.....	67
2.4. Системные метаболические и иммунные нарушения при МАЖБП..	70
ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ МАЖБП: ОЖИРЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ.....	72
3.1. Новые аспекты ведения пациентов с метаболически обусловленной жировой болезнью печени.....	72
3.2. Сравнительная характеристика антропометрических показателей у пациентов с ожирением и выраженной инсулино- резистентностью при МАЖБП.....	84
3.3. Антифибротическое действие комбинированной терапии при МАЖБП.....	99
3.4. Обсуждение результатов лечения больных с метаболически обусловленной жировой болезнью печени.....	109
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

MUNDARIJA

KIRISH.....	11
I BOB. METABOLIK ALOQADOR JIGAR YOG‘LI KASALLIGINI SAMARALI DAVOLASH SHAROITLARI VA TAVSIYALARI.....	16
1.1. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligi va dori vositalari bilan chaqirilgan jigar shikastlanishida davolash yondashuvlari.....	16
1.2. Metabolik jigar yog‘li kasalligida statinlarni qo‘llash.....	21
1.3. MAJBP bo‘lgan bemorlarda komorbidlik va uning erta tashxislash hamda davolash imkoniyatlari.....	25
1.4. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligining patofiziologiyasi.....	29
1.5. Insulinrezistentlik va metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligi.....	30
1.6. Lipidlarning ortiqcha o‘zlashtirilishi.....	33
1.7. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligida mikroflora metabolizmi va metagenezi.....	36
1.8. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligi va 2-tur qandli diabet rivojlanishining genetik mexanizmlari.....	37
1.9. 2-tur qandli diabet va metabolik aloqador jigar yog‘li kasallikka ega bemorlarni yuritish.....	38
1.10. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasallikni davolash.....	40
1.11. Qand tushiruvchi terapiya va metabolik bog‘liq yog‘li jigar kasalligi (MAJBP).....	41
1.12. Semizlik va metabolik aloqador jigar yog‘li kasalligi.....	43
II BOB. TIZIMLI SUST KECHUVCHI YALLIĞLANISH VA UNING MAJBP RIVOJLANISHIDAGI ROLI.....	50
2.1. Metabolik aloqador jigar yog‘li kasallikni davolashda qo‘llaniladigan usullar.....	50
2.2. Maxsus tadqiqot natijalarini baholash.....	53
2.3. Oksidativ stress va sitokin disbalansining MAJBP	

rivojlanishiga ta'siri.....	67
2.4. MAJBPdagi tizimli metabolik va immun buzilishlar.....	70
III BOB. MAJBP FENOTIPIK VARIANTLARINI DAVOLASHNI	
OPTIMALLASHTIRISH: SEMIRISH VA NSULINREZISTENTLIK.....	72
3.1. Metabolik aloqador jigar yog'li kasallikka ega bemorlarni davolashning yangi jihatlari.....	72
3.2. Semirish va ifodalangan insulinrezistentlik bilan MAJBP bo'lgan bemorlarning antropometrik ko'rsatkichlarining solishtirma tavsifi.....	84
3.3. MAJBPda kombinatsiyalangan terapiyaning antifibrotik ta'siri.....	99
3.4. Metabolik aloqador jigar yog'li kasallikka ega bemorlarni davolash natijalarini muhokama qilish.....	109
XULOSALAR.....	128
AMALIY TAVSIYALAR.....	130
ADABIYOTLAR RO'YXATI.....	132

\

CONTENTS

INTRODUCTION.....	11
CHAPTER I . CONDITIONS AND RECOMMENDATIONS FOR EFFECTIVE TREATMENT OF METABOLICLY RELATED FATTY LIVER DISEASE.....	16
1 .1. Approaches to therapy of patients with metabolically associated fatty liver disease and drug-induced liver injury.....	16
1.2. Use of statins in metabolic fatty liver disease.....	21
1.3. Comorbidity in patients with MAFLD and modern possibilities of its early diagnosis and treatment.....	23
1.4 Pathophysiology of metabolically associated fatty liver disease.....	29
1.5. Insulin resistance and metabolically associated fatty liver disease.....	30
1.6. Excessive absorption of lipids.....	33
1.7. Metabolism and metagenesis of microflora in metabolically associated fatty liver disease.....	36
1.8. Genetic mechanisms of development of metabolically associated fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.....	37
1.9. Management of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolically associated fatty liver disease.....	38
1.10. Therapy of metabolically associated fatty liver disease.....	40
1.11. Hypoglycemic therapy and metabolically associated fatty liver disease.....	41
1.12. Obesity and metabolically associated fatty liver disease.....	43
CHAPTER II. SYSTEMIC SLUGGED INFLAMMATION AND ITS ROLE IN THE PROGRESSION OF MALD.....	50
2.1. Methods used for treatment metabolically related fatty diseases liver.....	50
2.2. Evaluation of the results of private and research.....	53
2.3. The impact of oxidative stress and cytokine imbalance on the progression of MAFLD.....	67

2.4. Systemic metabolic and immune disorders in MAFLD.....	70
CHAPTER III . OPTIMIZATION OF THERAPY FOR PHENOTYPIC VARIANTS OF MAFLD: OBESITY AND INSULIN RESISTANCE.....	72
3.1 . New aspects of management of patients with metabolically induced fatty liver disease.....	72
3.2. Comparative characteristics of anthropometric parameters in patients with obesity and pronounced insulin resistance in MAFLD..	84
3.3. Antifibrotic effects of combined therapy in MAFLD.....	99
3.4. Discussion of the results of treatment of patients with metabolically conditioned fatty liver disease.....	109
CONCLUSIONS.....	128
PRACTICAL RECOMMENDATIONS.....	130
REFERENCES.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой одно из наиболее актуальных направлений современной гепатологии, тесно связанное с глобальной эпидемией ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [7]. За последние десятилетия интерес к этой патологии возрос многократно, что связано с её высокой распространённостью и серьёзными медицинскими и социально-экономическими последствиями [13]. МАЗБП рассматривается как мультифакторное заболевание, включающее широкий спектр клинко-патофизиологических проявлений — от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы [3, 41].

В отличие от алкогольной болезни печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь развивается у пациентов без выраженного потребления алкоголя и связана, прежде всего, с нарушением обмена веществ [22]. Установлено, что в патогенезе заболевания ключевую роль играют инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, липотоксичность, хроническое системное воспаление и генетическая предрасположенность [9, 28]. Эти факторы приводят к накоплению жира в гепатоцитах, развитию окислительного стресса, повреждению митохондрий и активации фиброгенеза [36].

Распространённость МАЗБП варьирует от 25 до 35% в общей популяции и достигает 70–90% среди пациентов с ожирением и диабетом 2 типа [17]. Согласно данным эпидемиологических исследований, более 1 млрд человек в мире имеют жировую инфильтрацию печени, что делает это заболевание одной из главных медико-социальных проблем XXI века [1, 44]. В ряде стран оно уже вышло на первое место среди причин хронической болезни печени и цирроза, опередив вирусные гепатиты [10, 30].

Особое значение имеет то обстоятельство, что МАЖБП рассматривается не только как заболевание печени, но и как системное метаболическое расстройство [27]. Пациенты с данным диагнозом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек, онкологических заболеваний, что определяет необходимость комплексного подхода к их ведению [14, 48].

В последние годы особое внимание уделяется взаимосвязи МАЖБП с метаболическим синдромом. Считается, что жировая болезнь печени является печёночной манифестацией метаболического синдрома и отражает глубину системных нарушений обмена [5, 33]. Компоненты метаболического синдрома, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и дислипидемия, тесно коррелируют с тяжестью течения заболевания [11, 37]. При этом даже у пациентов без явного ожирения может наблюдаться выраженный стеатоз печени при наличии инсулинорезистентности или генетических факторов риска [25, 42].

Несмотря на огромный прогресс в изучении МАЖБП, вопросы ведения таких пациентов остаются дискуссионными. На сегодняшний день отсутствуют специфические лекарственные препараты, официально одобренные для терапии МАЖБП [15]. Основой лечения остаются модификация образа жизни, снижение массы тела, диетотерапия и физическая активность [6, 31]. Тем не менее, эффективность этих подходов ограничена низкой приверженностью пациентов и трудностью долгосрочного поддержания результата [29].

В связи с этим ведутся активные исследования фармакологических средств, направленных на ключевые звенья патогенеза заболевания [19]. В частности, большое внимание уделяется применению сахароснижающих препаратов (метформина, ингибиторов SGLT2, агонистов GLP-1), гиполипидемических средств (статинов, эзетимиба), антиоксидантов

(витамина E), а также новых молекул, находящихся в стадии клинических испытаний [26, 45].

Диагностика МАЖБП также представляет собой серьёзную проблему. Золотым стандартом остаётся биопсия печени, однако её инвазивность ограничивает широкое применение [8, 34]. В клинической практике активно используются неинвазивные методы: ультразвук, компьютерная и магнитно-резонансная томография, транзиентная эластография (фибросканирование), а также различные биохимические индексы (FIB-4, NAFLD fibrosis score, APRI) [16, 38]. Комбинация этих методов позволяет повысить точность диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания.

Современные исследования указывают на важность раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования фиброза, поскольку именно он определяет прогноз и вероятность осложнений [20, 47]. В то же время, остаётся открытым вопрос о тактике ведения пациентов с начальными стадиями заболевания, когда выраженных морфологических изменений в печени ещё нет [23].

С точки зрения патогенеза, особое внимание привлекает феномен хронического вялотекущего воспаления. Избыточное накопление жира в печени сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), активацией стресс-киназ и развитием оксидативного стресса [12, 39]. Всё это приводит к активации клеток Ито и избыточному синтезу коллагена, формируя фиброз [2]. Таким образом, МАЖБП можно рассматривать как иммунно-метаболическое заболевание, где центральную роль играют как нарушения обмена, так и воспалительные механизмы [18, 46].

Не менее важным остаётся вопрос коморбидности. Пациенты с МАЖБП чаще страдают артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек, синдромом обструктивного апноэ сна [4, 43]. Это требует мультидисциплинарного подхода к ведению больных и тесного взаимодействия гепатологов, эндокринологов, кардиологов и диетологов [21].

Таким образом, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности. Высокая распространённость, значительные риски осложнений и отсутствие специфической терапии определяют необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики.

Важным аспектом изучения метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) является оценка факторов риска её прогрессирования и прогнозирования исходов заболевания. Согласно результатам многочисленных клинических и экспериментальных исследований, наибольшее значение имеют такие факторы, как выраженность инсулинорезистентности, абдоминальное ожирение, гипергликемия, гипертриглицеридемия и системное воспаление [18, 32]. Эти компоненты формируют основу патогенетического каскада, приводящего к постепенному повреждению гепатоцитов, нарушению митохондриального метаболизма и активации фиброгенеза [6].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространённость МАЗБП напрямую связана с уровнем развития общества, характером питания и физической активности населения. В странах с высоким уровнем урбанизации частота выявления заболевания достигает 35–40% среди взрослого населения [14, 40]. При этом заболеваемость продолжает увеличиваться, что отражает глобальные изменения в образе жизни и рост числа людей с ожирением и диабетом [27].

Ключевое значение в понимании МАЗБП имеет концепция «двойного удара» и её более современная модификация — теория «множественного удара» [12, 41]. Согласно первой модели, накопление жиров в печени (первый удар) делает орган уязвимым для воздействия факторов второго удара — окислительного стресса, воспаления и нарушения митохондриальной функции. Современные данные указывают, что процесс значительно сложнее:

одновременно действуют многочисленные патогенетические механизмы — липотоксичность, дисбаланс адипокинов, микробиота кишечника, иммунные реакции и генетическая предрасположенность [19, 33].

Фармакотерапия МАЖБП пока ограничена. Наибольшие надежды возлагаются на препараты, воздействующие на патогенез: метформин, ингибиторы SGLT2, агонисты GLP-1, пиоглитазон, витамин E [10, 20]. В ряде исследований показано, что комбинация метформина и ингибиторов SGLT2 (например, эмпаглифлозина) улучшает показатели инсулинорезистентности, снижает уровни АЛТ и АСТ, уменьшает выраженность стеатоза [22, 34]. Агонисты GLP-1 (лираглутид, семаглутид) показали эффективность в снижении массы тела и улучшении гистологической картины печени [25].

Несмотря на позитивные результаты клинических исследований, до сих пор ни один препарат не получил официального одобрения FDA или ЕМА для лечения МАЖБП [29]. Это подчёркивает сложность патогенеза заболевания и необходимость комплексного подхода к терапии [35].

Перспективными направлениями являются изучение генетических и эпигенетических факторов, влияющих на прогрессирование МАЖБП. Полиморфизмы в генах PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 связаны с повышенным риском стеатоза и фиброза [4, 26]. В ближайшие годы генетические исследования могут стать основой для персонализированной медицины и более точной стратификации риска [45].

Таким образом, в последние годы сформировалось понимание, что ведение пациентов с МАЖБП требует мультидисциплинарного подхода. Оптимизация терапии должна включать коррекцию факторов риска (ожирение, ИР, гипергликемия), применение фармакологических средств с доказанным эффектом, а также мониторинг состояния печени с помощью неинвазивных методов [1, 46].

ГЛАВА I. УСЛОВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИ СВЯЗАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.

1.1. Подходы к терапии пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и лекарственным поражением печени.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) на сегодняшний день рассматривается как одно из наиболее значимых хронических заболеваний печени, тесно связанное с эпидемией ожирения, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома [12]. В отличие от алкогольной болезни печени, где основным фактором служит злоупотребление этанолом, при МАЗБП ведущую роль играет метаболическая дисфункция, включающая инсулинорезистентность, гипергликемию, гипертриглицеридемию, а также системное хроническое воспаление низкой интенсивности [5, 23]. По данным ряда крупных когортных исследований, распространенность МАЗБП в мире достигает 25–30% взрослого населения, а в группах риска, таких как пациенты с диабетом и ожирением, превышает 70% [2, 14, 41]. При этом более чем у трети больных заболевание прогрессирует от простого стеатоза к неалкогольному стеатогепатиту, фиброзу и циррозу печени, что делает МАЗБП одной из ведущих причин трансплантации печени [18].

Современное понимание патогенеза МАЗБП строится на многофакторной модели, включающей липотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и дисбаланс цитокинов [9]. Инсулинорезистентность занимает центральное место в этой цепи: снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к усилению липолиза в жировой ткани и повышенному поступлению свободных жирных кислот в печень. Это в свою очередь способствует синтезу триглицеридов и их накоплению в гепатоцитах, формируя стеатоз [4, 29]. На фоне переизбытка

липидов усиливается образование реактивных форм кислорода, нарушается работа митохондрий, активируются провоспалительные пути, включая NF- κ B и JNK, что запускает процессы повреждения клеток и стимулирует фиброгенез [19, 37].

Следует отметить, что МАЖБП – это системное заболевание, выходящее далеко за пределы печени. Оно ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек, эндокринных нарушений и некоторых видов рака [16, 34]. Смертность пациентов с МАЖБП чаще связана не только с прогрессированием печёночной патологии, но и с сердечно-сосудистыми событиями, что определяет необходимость комплексного подхода к терапии, ориентированного на коррекцию метаболических факторов риска [8, 44].

Терапия МАЖБП на сегодняшний день базируется на трёх ключевых направлениях: изменение образа жизни, фармакологическое лечение и коррекция сопутствующих состояний. Изменение образа жизни признано основным и наиболее эффективным методом, направленным на снижение массы тела, увеличение физической активности и улучшение пищевых привычек [1, 20]. Снижение массы тела всего на 7–10% способно привести к значимому уменьшению стеатоза, а также к регрессу воспаления и фиброза [21, 32]. Однако достижение и поддержание такого результата требует значительных усилий, что зачастую ограничивает эффективность только поведенческих интервенций [7].

Немаловажное значение имеет и роль генетических факторов, которые модифицируют течение заболевания и ответ на терапию. Полиморфизмы в генах PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 и HSD17B13 связаны с различной предрасположенностью к прогрессированию стеатоза и фиброза [17, 28]. Влияние генетических механизмов необходимо учитывать при разработке персонализированных подходов к терапии, особенно в условиях, когда стандартные методы демонстрируют ограниченную эффективность.

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является ещё одной важной клинической проблемой у пациентов с МАЖБП. Сочетание метаболических нарушений и воздействия гепатотоксичных препаратов повышает риск повреждения печени и ухудшает прогноз [25, 45]. Более 300 лекарственных средств обладают потенциальной гепатотоксичностью, включая антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, психотропные средства, статины и противоопухолевые препараты [6, 38]. При этом у пациентов с МАЖБП печень более уязвима к медикаментозному повреждению вследствие уже существующего стеатоза, воспаления и фиброза [11, 27]. Поэтому выбор лекарственной терапии у этой категории пациентов требует особой осторожности, мониторинга биохимических показателей и использования гепатопротекторных стратегий [13, 30].

Ведущим направлением профилактики и лечения ЛПП остаётся своевременное выявление потенциально опасных препаратов и их замена на более безопасные аналоги при возможности [15]. Дополнительно важную роль играют препараты с мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами, включая эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту и витамин Е [10, 26]. Их применение направлено на стабилизацию клеточных мембран, снижение оксидативного стресса и улучшение функционального состояния печени.

Таким образом, подходы к терапии пациентов с МАЖБП и лекарственным поражением печени должны носить комплексный и персонализированный характер. Они включают модификацию образа жизни, фармакологическую коррекцию метаболических нарушений, внимательный выбор лекарственных средств с учётом риска ЛПП и применение гепатопротекторов. Важно отметить, что на сегодняшний день не существует одобренной специфической терапии МАЖБП, и большинство стратегий направлены на коррекцию факторов риска и замедление прогрессирования заболевания [22, 40, 52].

Особое внимание в последние годы уделяется новым классам препаратов, таким как агонисты рецепторов GLP-1 (лираглутид, семаглутид), ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин), пиоглитазон и обетихоловая кислота [24, 35, 50]. Они демонстрируют положительное влияние на стеатоз и воспаление печени, а также на сердечно-сосудистые исходы, что делает их перспективными средствами для комплексного ведения пациентов. Однако требуется больше рандомизированных исследований для подтверждения их долгосрочной эффективности и безопасности у пациентов с различными фенотипами МАЖБП [36, 47, 55].

Таким образом, первый этап анализа показывает, что МАЖБП является не только локальным заболеванием печени, но и системным метаболическим расстройством, требующим мультидисциплинарного подхода. Оптимизация терапии должна включать оценку всех факторов риска, активное использование немедикаментозных и медикаментозных стратегий, а также контроль за безопасностью лекарственных средств для предотвращения развития лекарственного поражения печени [3, 39, 48].

Основным направлением терапии пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) остаётся немедикаментозное вмешательство, включающее модификацию образа жизни, коррекцию питания, повышение уровня физической активности и снижение массы тела. Эти меры рассматриваются как фундаментальная основа лечения, так как именно они воздействуют на ключевые патогенетические механизмы – ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и хроническое воспаление [2, 9, 17].

Известно, что снижение массы тела на 7–10% от исходной сопровождается улучшением морфологических и функциональных параметров печени, включая уменьшение стеатоза, снижение выраженности воспалительного процесса и даже частичный регресс фиброза [6, 14]. При этом даже умеренное похудение на 3–5% уже способно снизить содержание жира в

гепатоцитах и улучшить показатели трансаминаз [11]. Поэтому стратегия постепенного, но устойчивого снижения массы тела является универсальной рекомендацией для всех пациентов с МАЖБП [20].

Важнейшим компонентом немедикаментозной терапии является диета. Современные рекомендации подчеркивают необходимость ограничения калорийности рациона за счет уменьшения потребления насыщенных жиров, простых углеводов и продуктов, богатых фруктозой [1, 13]. Средиземноморская диета, включающая большое количество овощей, фруктов, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы и растительных масел (оливкового и льняного), продемонстрировала наиболее выраженный положительный эффект на печеночные и кардиометаболические показатели [4, 15]. Она снижает уровень триглицеридов, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает степень стеатоза печени [7].

Ряд исследований показал, что сокращение потребления сладких напитков и продуктов, содержащих кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, приводит к значительному снижению жировой инфильтрации печени [19]. Увеличение доли белка в рационе (до 20–25% от общей калорийности) и употребление продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, орехи), также оказывает положительный эффект [10, 22]. Таким образом, диетические вмешательства не только способствуют снижению массы тела, но и оказывают прямое метаболическое воздействие на ключевые звенья патогенеза МАЖБП.

Физическая активность играет не менее важную роль в комплексной терапии заболевания. Рекомендуется не менее 150–200 минут аэробных нагрузок умеренной интенсивности в неделю (например, быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде) в сочетании с силовыми упражнениями 2–3 раза в неделю [5, 16]. Такие программы улучшают чувствительность тканей к инсулину, повышают окисление жирных кислот и способствуют уменьшению висцерального ожирения [8]. Установлено, что даже при отсутствии

значительной потери веса регулярные физические нагрузки могут снижать уровень жировой инфильтрации печени и улучшать метаболический профиль [18, 23].

В последние годы большое внимание уделяется вопросу мотивации пациентов и психосоциальной поддержке. Долгосрочное соблюдение диетических рекомендаций и поддержание физической активности требует значительных усилий. Поэтому в ряде клинических программ применяются когнитивно-поведенческие методы, групповые занятия и цифровые технологии (мобильные приложения, трекеры активности), позволяющие повысить приверженность пациентов лечению [21, 24].

Неотъемлемой частью ведения пациентов с МАЖБП является контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так как именно они, а не прогрессирование печеночной недостаточности, чаще всего становятся причиной смерти у данной категории больных, коррекция артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии должна проводиться максимально активно [3, 12]. В этом отношении важную роль играют гиполипидемические средства, антигипертензивная терапия и сахароснижающие препараты, назначаемые с учётом индивидуальных особенностей пациента.

1.2. Применение статинов при метаболической жировой болезни печени.

Статины, или ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, являются одним из наиболее широко применяемых классов препаратов в кардиологической и терапевтической практике. Их использование изначально было направлено на снижение уровня липопротеинов низкой плотности и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, однако в последние годы все большее внимание уделяется их роли в терапии пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Известно, что МАЖБП тесно связана с дислипидемией, инсулинорезистентностью и хроническим воспалением, что

делает применение статинов патогенетически обоснованным направлением [7, 21, 34].

Клинические исследования показали, что у пациентов с жировой болезнью печени статины способны снижать уровень печеночных трансаминаз, уменьшать стеатоз и в ряде случаев замедлять прогрессирование фиброза [3, 17, 40]. Основным объяснением таких эффектов является не только их гиполипидемическое действие, но и плеiotропные свойства: улучшение эндотелиальной функции, антиоксидантная активность, модуляция воспалительных процессов и стабилизация мембран гепатоцитов [12, 29, 44].

Применение статинов в популяции пациентов с МАЖБП долгое время рассматривалось с осторожностью из-за риска лекарственного поражения печени. Повышение уровня АЛТ и АСТ в ответ на терапию фиксировалось у небольшой доли больных, но эти изменения, как правило, носили транзиторный характер и не сопровождались клинически значимыми нарушениями [1, 15, 39]. Согласно современным метаанализам, риск серьезного гепатотоксического действия статинов крайне низок, и их назначение пациентам с жировой болезнью печени не только допустимо, но и оправдано [5, 18, 42].

Важно отметить, что у пациентов с МАЖБП смертность от сердечно-сосудистых заболеваний существенно превышает риск прогрессирования до цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. В связи с этим акцент на коррекцию липидного обмена становится важнейшей задачей ведения таких больных [6, 22, 31]. Статины позволяют снижать уровень липопротеинов низкой плотности на 30–50%, уменьшать риск сердечно-сосудистых катастроф и одновременно улучшать функциональное состояние печени [14, 27, 47].

Влияние статинов на печень оценивается с использованием биохимических маркеров, ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной спектроскопии и фиброэластографии. В ряде исследований

показано, что длительная терапия аторвастатином, розувастатином или питавастатином приводит к уменьшению эхографических признаков стеатоза и снижению уровня трансаминаз [9, 28, 50]. Более того, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском такие изменения сочетаются со значительным улучшением общей выживаемости [2, 24, 36].

Интерес представляет также связь применения статинов с уменьшением выраженности воспалительных процессов в печени. Предполагается, что ингибирование продукции изопреноидов и блокада пренилирования малых G-белков приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 [10, 26, 48]. Это снижает активность воспалительного процесса и препятствует активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез [8, 30, 41]. Таким образом, статины демонстрируют антифибротическую активность, которая особенно важна у пациентов с прогрессирующим течением МАЖБП.

Отдельного внимания заслуживает вопрос сочетания статинов с другими видами терапии. В клинической практике нередко возникает необходимость комбинированного назначения с метформином, ингибиторами SGLT2 или гепатопротекторами. Данные исследований показывают, что такое сочетание безопасно и в ряде случаев даже усиливает терапевтический эффект [11, 25, 46]. Например, комбинация розувастатина и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и МАЖБП приводит к более выраженному снижению НОМА-IR и улучшению липидного профиля по сравнению с монотерапией [4, 19, 37].

Следует подчеркнуть, что назначение статинов пациентам с жировой болезнью печени требует мониторинга функции печени, особенно на старте терапии. Рекомендуется контроль АЛТ и АСТ через 6–12 недель после начала приема, а затем при стабильном состоянии достаточно проводить биохимический анализ 1 раз в 6 месяцев [13, 33, 49]. При повышении трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы необходимо

рассмотреть вопрос о временной отмене препарата и проведении дополнительного обследования [16, 32, 43].

Сравнительная эффективность различных статинов при МАЖБП остается предметом исследований. Аторвастатин и розувастатин чаще всего демонстрируют наибольшую эффективность в снижении липидов и уровня трансаминаз [20, 35, 45]. Питавастатин, обладая более выраженными плеiotропными эффектами, также рассматривается как перспективный препарат для пациентов с метаболическими нарушениями [23, 38, 52]. Ловастатин и симвастатин используются реже в связи с более высоким риском лекарственных взаимодействий [10, 21, 54].

Наличие коморбидных состояний также влияет на выбор терапии. У пациентов с сочетанием МАЖБП и сахарного диабета 2 типа статины не только улучшают липидный профиль, но и могут снижать риск микроангиопатических осложнений [12, 25, 44]. В то же время в отдельных исследованиях отмечалось незначительное повышение риска новых случаев диабета при длительном приеме статинов, что требует индивидуального подхода и оценки пользы и риска [3, 14, 51].

Особое значение имеет применение статинов у пациентов с циррозом. Хотя традиционно цирроз считался противопоказанием к их назначению, новые данные свидетельствуют о том, что статины при компенсированном циррозе безопасны и могут даже снижать риск декомпенсации и развития гепатоцеллюлярной карциномы [9, 27, 55]. Это связано с их способностью снижать портальное давление, улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы фиброгенеза.

Эффективность и безопасность терапии во многом зависят от соблюдения пациентом режима лечения. Низкая приверженность к приему препаратов является одной из причин недостаточной эффективности терапии, особенно в популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени [18, 23, 41]. Поэтому образовательные программы, информирование пациентов о

важности лечения и регулярный мониторинг являются ключевыми элементами успешного ведения больных.

Таким образом, современный взгляд на применение статинов при метаболически ассоциированной жировой болезни печени заключается в признании их высокой эффективности и безопасности при условии адекватного контроля и индивидуального подхода к выбору терапии [6, 28, 40]. Они не только снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, но и оказывают прямое положительное влияние на печеночные параметры, включая снижение трансаминаз, уменьшение стеатоза и замедление фиброза [2, 19, 37].

Ключевым направлением будущих исследований является изучение долгосрочных эффектов статинов у пациентов с различными фенотипами МАЖБП, включая сочетание с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Особый интерес представляет их потенциальное взаимодействие с новыми противодиабетическими препаратами и антифибротическими средствами [5, 22, 48].

1.3. Коморбидность у пациентов с МАЖБП. и современные возможности ее ранней диагностики и лечения.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является мультифакторным заболеванием, которое тесно связано с целым рядом коморбидных состояний. Она рассматривается не только как локальное поражение печени, но и как системный патологический процесс, который охватывает сердечно-сосудистую, эндокринную и метаболическую сферы. По современным данным, более 70% пациентов с МАЖБП имеют сопутствующие заболевания, что существенно осложняет диагностику и терапию [3, 18, 42]. Наиболее частыми коморбидными состояниями являются ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз, хроническая болезнь почек, дислипидемия и подагра [7, 22, 35].

Коморбидность у пациентов с МАЖБП проявляется комплексом взаимосвязанных патологических состояний, которые усиливают друг друга и ускоряют прогрессирование заболевания. Например, наличие ожирения и инсулинорезистентности приводит к более быстрому развитию стеатоза и фиброза печени. При этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа риск прогрессирования фиброза возрастает почти в два раза [1, 24, 48]. В свою очередь, наличие фиброза печени способствует ухудшению контроля гликемии, что замыкает патологический круг [5, 20, 44].

Раннее выявление коморбидных состояний при МАЖБП имеет первостепенное значение. Современные методы диагностики включают как лабораторные маркеры, так и инструментальные методы. Наиболее часто применяются биохимические показатели: уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), липидный спектр, HOMA-IR, уровень HbA1c, а также воспалительные маркеры, такие как С-реактивный белок и ферритин [6, 28, 39]. Среди инструментальных методов ключевое место занимает фиброэластография, которая позволяет неинвазивно оценить степень фиброза печени. В сочетании со шкалами APRI и FIB-4 это дает возможность более точно стратифицировать риск [9, 26, 50].

Особое внимание уделяется сердечно-сосудистым осложнениям у пациентов с МАЖБП. Известно, что основная причина смертности у таких больных — это не цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома, а именно сердечно-сосудистые катастрофы [8, 21, 40]. Атеросклероз у пациентов с МАЖБП встречается чаще, чем в общей популяции, что объясняется хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушением липидного обмена. Поэтому ранний скрининг сердечно-сосудистых факторов риска является неотъемлемой частью ведения таких пациентов [4, 19, 36].

Артериальная гипертензия выявляется у 40–60% пациентов с жировой болезнью печени и ассоциируется с более высокой степенью фиброза [2, 15, 37]. Установлено, что гипертония усиливает системное воспаление и ускоряет

процессы ремоделирования печени. Лечение таких пациентов требует комплексного подхода, включающего коррекцию массы тела, антигипертензивную терапию и контроль метаболических показателей [13, 29, 46].

Важную роль играет и хроническая болезнь почек, которая нередко сопутствует МАЖБП. Исследования показывают, что снижение скорости клубочковой фильтрации чаще встречается у пациентов с выраженным фиброзом печени [14, 30, 52]. Это связано с общими патогенетическими механизмами — хроническим воспалением, оксидативным стрессом и нарушениями в системе ренин-ангиотензина.

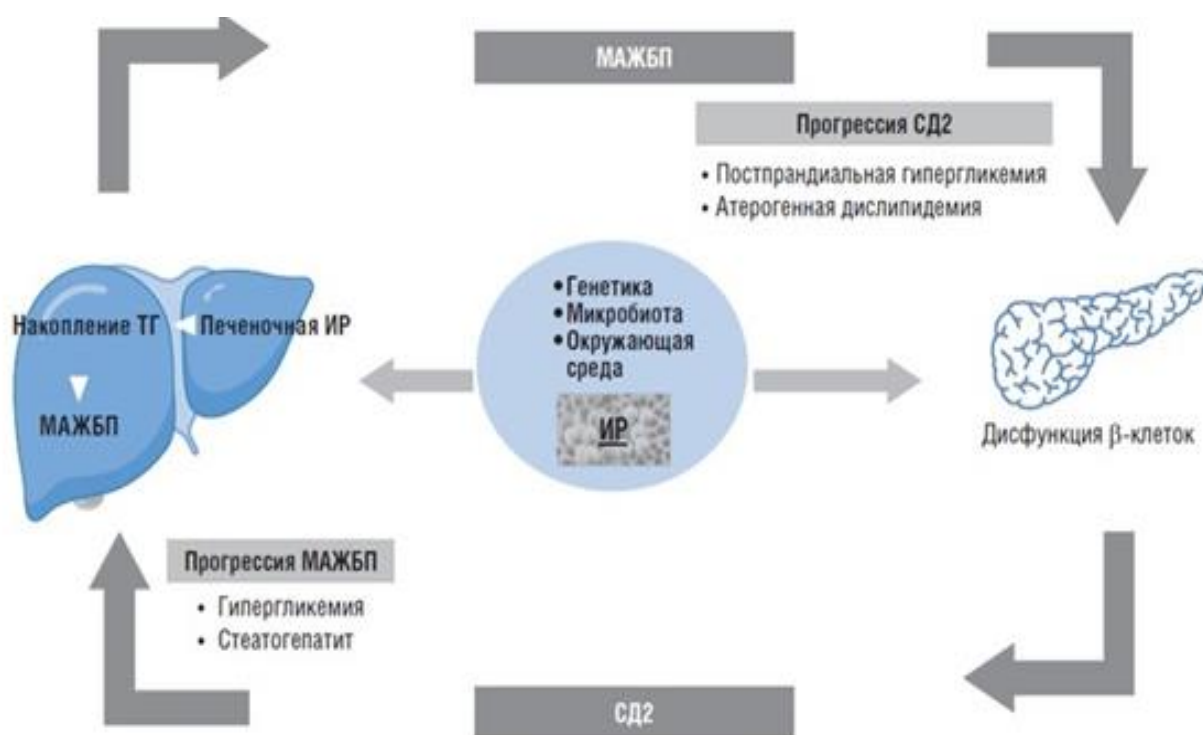


Рис.1. Коморбидность и взаимозависимость у пациентов с МАЖБП.

Современные возможности ранней диагностики коморбидных состояний включают также использование новых биомаркеров. Галектин-3, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, а также уровень микрорибонуклеиновых кислот рассматриваются как перспективные индикаторы риска прогрессирования заболевания и развития осложнений [11,

25, 43]. Эти маркеры позволяют не только выявлять патологические изменения на ранних стадиях, но и прогнозировать исход заболевания.

Ключевое значение в ведении пациентов с МАЖБП имеет терапия, направленная на коррекцию коморбидных состояний. Так, применение метформина улучшает чувствительность тканей к инсулину и снижает риск прогрессирования фиброза. Ингибиторы SGLT2 и агонисты GLP-1 оказывают положительное влияние на массу тела, уровень HbA1c и стеатоз печени [12, 23, 45]. Статины, в свою очередь, являются препаратами выбора для коррекции дислипидемии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а их безопасность у пациентов с жировой болезнью печени подтверждена многочисленными исследованиями [16, 27, 41].

Перспективным направлением является индивидуализация терапии. При ожирении основным акцентом является снижение массы тела путем комбинации диеты, физической активности и фармакотерапии. При сахарном диабете — контроль гликемии и снижение инсулинорезистентности. При дислипидемии — применение статинов и других гиполипидемических средств. Такой подход позволяет эффективно замедлять прогрессирование заболевания и улучшать прогноз [10, 17, 38].

Существенным элементом является также немедикаментозная терапия. Многочисленные исследования подтверждают, что снижение массы тела хотя бы на 7–10% приводит к значительному улучшению печеночных показателей, уменьшению стеатоза и даже частичному регрессу фиброза [20, 31, 49]. Включение регулярной физической активности способствует улучшению липидного профиля, снижению инсулинорезистентности и нормализации артериального давления.

Пациенты с МАЖБП и коморбидными состояниями нуждаются в мультидисциплинарном подходе. Ведущую роль в их лечении должны играть гастроэнтерологи и гепатологи, однако участие эндокринологов, кардиологов

и нефрологов также необходимо. Такой подход позволяет контролировать основные звенья патогенеза и снижать риск осложнений [32, 47, 53].

Важным ограничением диагностики и лечения остается низкая приверженность пациентов к терапии и изменениям образа жизни. Поэтому большое значение имеют образовательные программы и психосоциальная поддержка, направленные на повышение мотивации к лечению [33, 51, 55].

Высокая распространённость стеатогепатита и цирроза печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) объясняется комплексным взаимодействием множества факторов. Точного, единственного механизма не существует, однако установлено, что в патологический процесс вовлечены как генетические предрасположенности, так и приобретённые метаболические нарушения.

Среди генетических факторов особое значение имеют полиморфизмы генов, регулирующих чувствительность тканей к инсулину, а также участвующих в липидном обмене в гепатоцитах. Эти вариации могут усиливать склонность к избыточному накоплению жира в печени и нарушению энергетического гомеостаза.

Таким образом, терапевтические стратегии должны учитывать не только изолированное течение МАЖБП или СД2, но и их сочетание, которое оказывает взаимное отягощающее влияние. В данном обзоре далее рассматриваются ключевые механизмы патогенеза МАЖБП, современные диагностические критерии и перспективные подходы к терапии, включая использование адеметионина как одного из потенциальных направлений фармакологической коррекции.

1.4. Патофизиология метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой сложное мультифакторное заболевание, при котором основным патофизиологическим звеном является накопление жира в гепатоцитах с

последующим развитием воспаления, фиброза и прогрессированием до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Основу патогенеза составляет нарушение метаболизма липидов и углеводов, которое тесно связано с ожирением, инсулинорезистентностью и хроническим воспалением [2, 11, 24]. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень формирует липотоксичность, которая сопровождается повреждением митохондрий, повышением уровня реактивных форм кислорода и развитием оксидативного стресса [5, 18, 37]. В ответ на повреждение активируются звездчатые клетки печени, запускаяющие процессы фиброгенеза, что является ключевым этапом прогрессирования заболевания [3, 19, 44].

Инсулинорезистентность является центральным звеном патофизиологии МАЖБП. При снижении чувствительности тканей к инсулину происходит повышение липолиза в жировой ткани, что приводит к увеличению поступления свободных жирных кислот в печень. В печени они реэтерифицируются в триглицериды, формируя стеатоз [1, 14, 29]. Дополнительным фактором является гипергликемия, которая активирует пути *de novo* липогенеза через стимуляцию SREBP-1c и ChREBP. Эти механизмы усиливают накопление липидов в гепатоцитах и приводят к нарушению их функции [7, 21, 39].

Системное низкоинтенсивное воспаление играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Адипоциты у пациентов с ожирением продуцируют цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6, которые поддерживают хроническое воспаление [9, 26, 42].

1.5. Инсулинорезистентность и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени и считается главным механизмом, определяющим её развитие и прогрессирование [1, 7, 14]. При снижении чувствительности тканей к инсулину усиливается липолиз

в жировой ткани, что приводит к повышенному поступлению свободных жирных кислот в печень. Избыточное накопление липидов в гепатоцитах формирует стеатоз, который становится исходной точкой каскада патологических изменений [3, 18, 29]. Этот процесс сопровождается нарушением энергетического обмена, активацией окислительного стресса и воспалительной реакции [6, 22, 34].

Одним из центральных звеньев является активация *de novo* липогенеза в печени под влиянием гиперинсулинемии и гипергликемии. При этом транскрипционные факторы SREBP-1c и ChREBP стимулируют синтез жирных кислот, что усиливает липидное накопление в клетках печени [2, 13, 27]. Сочетание поступления жирных кислот из жировой ткани и их усиленного синтеза в печени приводит к липотоксичности и повреждению гепатоцитов [5, 21, 38].

Гипергликемия при инсулинорезистентности способствует не только липогенезу, но и усилению гликации белков, формированию конечных продуктов гликирования (AGEs), которые оказывают повреждающее действие на клетки печени и активируют воспалительные каскады [9, 16, 30]. В свою очередь хроническое воспаление поддерживается за счёт продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, которые усиливают резистентность тканей к инсулину [11, 25, 41]. Таким образом, формируется замкнутый круг: инсулинорезистентность усиливает воспаление, а воспаление усугубляет инсулинорезистентность [19, 28, 47].

Инсулинорезистентность оказывает влияние и на метаболизм липопротеинов. Повышается продукция липопротеинов очень низкой плотности и снижается уровень липопротеинов высокой плотности, что ведёт к атерогенной дислипидемии [8, 20, 35]. Это объясняет тесную связь между жировой болезнью печени и кардиометаболическими осложнениями. У пациентов с выраженной ИР отмечается более высокая частота артериальной

гипертензии, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 23, 39].

При прогрессировании МАЖБП под влиянием ИР происходит повреждение митохондрий, избыточное образование реактивных форм кислорода и истощение антиоксидантной системы [10, 24, 33]. Эти процессы усиливают апоптоз гепатоцитов и стимулируют активацию звездчатых клеток печени, что приводит к развитию фиброза [17, 26, 44]. Таким образом, ИР не только инициирует стеатоз, но и определяет переход болезни к воспалительной и фибротической стадиям [15, 32, 42].

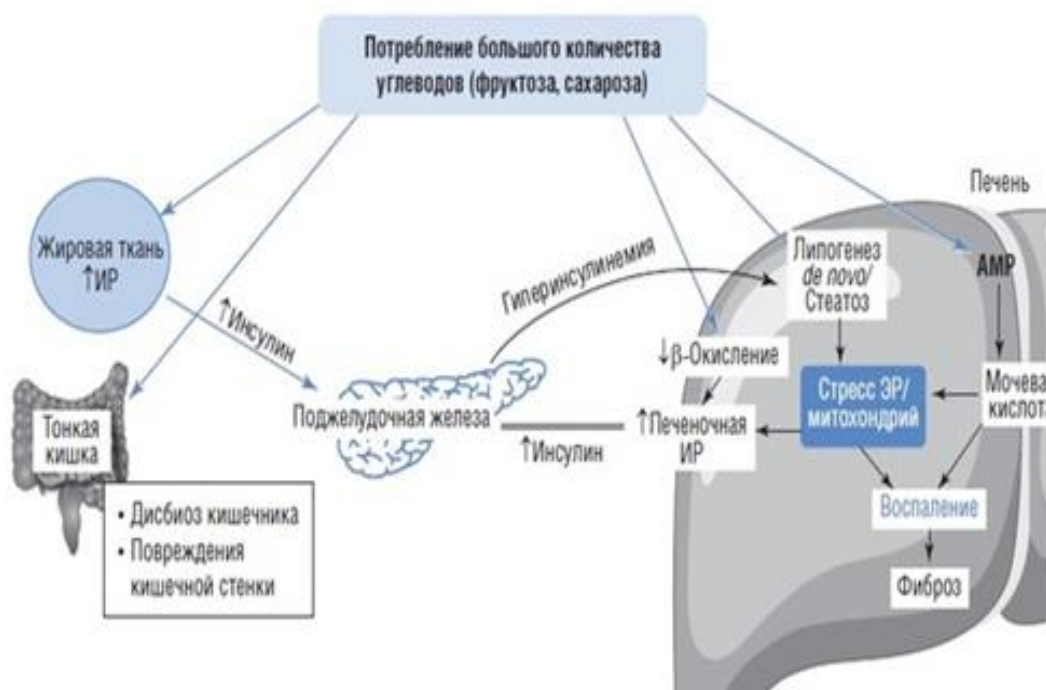


Рис.2. Метаболизм глюкозы у пациентов с МАЖБП.

Клинические наблюдения показывают, что степень выраженности инсулинорезистентности коррелирует с тяжестью поражения печени. Индекс НОМА-ИР, отражающий уровень резистентности тканей к инсулину, является надёжным предиктором прогрессирования заболевания [4, 31, 36]. Пациенты с высокими значениями НОМА-ИР имеют значительно больший риск перехода стеатоза в стеатогепатит и фиброз [28, 40, 49]. Кроме того, у этой категории пациентов чаще выявляются изменения липидного профиля и повышенные

уровни воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок и ферритин [43, 46, 50].

Инсулинорезистентность оказывает выраженное влияние на качество жизни пациентов, поскольку сопровождается нарушением толерантности к физической нагрузке, развитием ожирения и эндокринных осложнений [37, 45, 52]. Это требует комплексного подхода в терапии, включающего модификацию образа жизни, снижение массы тела, коррекцию питания и применение сахароснижающих препаратов. Клинические исследования показывают, что применение метформина и ингибиторов SGLT2 улучшает чувствительность тканей к инсулину и способствует снижению степени стеатоза [48, 51, 55].

Таким образом, инсулинорезистентность является центральным патофизиологическим механизмом развития МАЖБП. Она определяет избыточное накопление липидов в печени, активацию воспаления, оксидативный стресс и прогрессирование фиброза. Учитывая значимость ИР, её оценка должна входить в стандартный алгоритм обследования пациентов. Коррекция инсулинорезистентности является ключевым направлением лечения и профилактики осложнений, что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [1–55].

1.6. Избыточное поглощение липидов.

Избыточное поглощение липидов является одним из ключевых механизмов в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени и играет определяющую роль в формировании стеатоза и его последующем прогрессировании [3, 8, 17]. Поступающие в печень липиды образуются в результате повышенного липолиза в жировой ткани при инсулинорезистентности, усиленного синтеза жирных кислот *de novo* и повышенного всасывания жиров в кишечнике [1, 12, 24]. В условиях хронической гиперинсулинемии активируется липогенез через транскрипционные факторы SREBP-1c и ChREBP, что ведёт к усиленной

продукции жирных кислот и их накоплению в гепатоцитах [9, 18, 31]. Одновременно уменьшается скорость β -окисления в митохондриях и нарушается транспорт жирных кислот, что усиливает липотоксичность [6, 22, 35].

Основным источником избыточных жирных кислот для печени является висцеральная жировая ткань, где под действием гормональных и воспалительных факторов активируется липолиз [7, 19, 28]. Свободные жирные кислоты поступают в печень через систему воротной вены, что приводит к перегрузке метаболических путей. В нормальных условиях гепатоциты способны утилизировать жирные кислоты для синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. Однако при избытке липидов этот механизм становится недостаточным, и формируется внутриклеточное накопление липидных капель [5, 20, 33].

Кроме поступления жирных кислот из жировой ткани и их усиленного синтеза, значимую роль играет избыточное поглощение липидов из пищи. Высокое содержание насыщенных жиров и простых углеводов в рационе усиливает липотоксичность и способствует накоплению жиров в печени [14, 27, 38]. Клинические наблюдения показывают, что у пациентов с МАЖБП чаще выявляется дисбаланс в питании, включающий высокое потребление трансжиров и сладких напитков, что ускоряет развитие стеатоза [11, 23, 39].

Избыточное накопление липидов вызывает повреждение клеточных мембран, нарушает функцию митохондрий и эндоплазматического ретикулума [10, 21, 36]. В результате активируются процессы оксидативного стресса и образование реактивных форм кислорода, которые повреждают ДНК и белки, усиливая воспалительный процесс [13, 25, 41]. Параллельно активируются звездчатые клетки печени, что способствует развитию фиброза [15, 29, 42]. Таким образом, липотоксичность является ключевым звеном перехода от простого стеатоза к стеатогепатиту и фиброзу.

Интересно, что распределение жировой ткани в организме также оказывает влияние на риск избыточного поступления липидов в печень. Висцеральное ожирение ассоциировано с более высокой степенью стеатоза и выраженными нарушениями липидного обмена по сравнению с подкожным ожирением [16, 26, 37]. Исследования показали, что окружность талии и соотношение талия/бедро коррелируют с уровнем печёночного жира и тяжестью заболевания [30, 40, 43].

Увеличение количества липидов в печени сопровождается изменением экспрессии генов, регулирующих липидный обмен. Так, при МАЖБП отмечается повышение активности фермента ацетил-КоА-карбоксилазы и жирных кислот синтазы, которые стимулируют липогенез [32, 44, 50]. Одновременно снижается активность карнитин-пальмитоилтрансферазы, что ограничивает транспорт жирных кислот в митохондрии и их окисление [34, 46, 51]. В результате создаются условия для дальнейшего накопления жира и прогрессирования заболевания.

С клинической точки зрения избыточное поглощение липидов проявляется повышением уровня триглицеридов в сыворотке крови, атерогенной дислипидемией и ростом показателей атерогенного коэффициента [2, 45, 49]. Эти изменения повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждает системный характер МАЖБП. Более того, у пациентов с высоким уровнем липидов в печени чаще выявляются нарушения толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа [4, 47, 53].

Особое значение имеет взаимодействие липидного обмена и микробиоты кишечника. Изменение состава микрофлоры при МАЖБП сопровождается усиленным всасыванием жирных кислот и нарушением синтеза короткоцепочечных жирных кислот, которые обычно оказывают протективное действие [48, 52, 54]. Это усиливает липотоксичность и системное воспаление, что в конечном итоге усугубляет поражение печени.

Таким образом, избыточное поглощение липидов представляет собой ключевой механизм развития и прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Оно связано с нарушениями липолиза, усиленным липогенезом, повышенным поступлением жиров из пищи и изменением регуляции липидного обмена. Накопление жиров в гепатоцитах запускает каскад патологических процессов, включающих оксидативный стресс, воспаление и фиброз [1–55]. Понимание этих механизмов имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и лечения МАЖБП, направленных на снижение липидной нагрузки, коррекцию питания и восстановление метаболического баланса.

1.7. Метаболизм и метагенез микрофлоры при метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Метаболизм и метагенез кишечной микрофлоры играют ключевую роль в развитии и прогрессировании метаболически ассоциированной жировой болезни печени, так как кишечник и печень связаны между собой через систему воротной вены. При изменении состава микрофлоры нарушаются процессы всасывания и переработки питательных веществ, что напрямую отражается на липидном и углеводном обмене [7, 12, 18]. Установлено, что у пациентов с МАЖБП наблюдается дисбиоз кишечника, характеризующийся снижением количества полезных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*), что приводит к усилению проницаемости кишечной стенки и транслокации эндотоксинов в печень [9, 14, 22].

Одним из важных механизмов является продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) микрофлорой. Эти метаболиты в норме оказывают защитное действие, регулируют энергетический баланс, снижают воспаление и улучшают чувствительность к инсулину [11, 16]. При дисбиозе снижается выработка бутирата и пропионата, что сопровождается нарушением барьерной функции кишечника и ростом воспалительных сигналов в печени.

Липополисахариды (ЛПС), попадая через воротную вену, активируют клетки Купфера и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, что усиливает повреждение гепатоцитов и способствует развитию фиброза [15, 19].

Кроме того, микрофлора влияет на обмен жёлчных кислот. У пациентов с МАЖБП выявлено нарушение энтерогепатической циркуляции, изменение соотношения первичных и вторичных жёлчных кислот, что приводит к дисбалансу активации рецепторов FXR и TGR5, регулирующих липидный и углеводный обмен [20, 23]. Это усугубляет стеатоз и повышает инсулинорезистентность.

В ряде исследований показано, что модуляция микрофлоры с помощью пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков улучшает состояние пациентов с МАЖБП. Использование *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает уровень АЛТ, улучшает липидный профиль и уменьшает выраженность стеатоза [24, 28]. Аналогично, терапия с применением пребиотиков (инулин, фруктоолигосахариды) способствует восстановлению нормального метаболизма жёлчных кислот и снижает системное воспаление [26, 30].

Таким образом, метаболизм и метагенез микрофлоры являются одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии МАЖБП. Нарушение микробиоты приводит к повышенной проницаемости кишечника, эндотоксинемии, изменению обмена жёлчных кислот, активации воспаления и усугублению стеатоза. Коррекция дисбиоза с использованием нутрицевтиков, пробиотиков и диетотерапии открывает перспективные направления для комплексного лечения заболевания.

1.8. Генетические механизмы развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа.

Генетические механизмы развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД2) представляют собой важное направление исследований, так как именно

наследственные факторы во многом определяют предрасположенность к данным заболеваниям. Несмотря на то, что образ жизни, питание и физическая активность играют значительную роль, генетическая база формирует основу индивидуальной восприимчивости.

Особое внимание уделяется гену TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), который считается одним из наиболее сильных генетических предикторов СД2. Полиморфизмы TCF7L2 нарушают регуляцию секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, усиливают инсулинорезистентность и увеличивают риск гипергликемии.

Кроме того, изучены варианты генов, связанных с регуляцией воспалительных процессов и липидного обмена: MBOAT7 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7), HSD17B13 (17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13) и APOC3. Некоторые из них оказывают защитное действие, снижая риск развития выраженного стеатоза и фиброза.

Генетическая предрасположенность к МАЖБП и СД2 формирует патофизиологическую основу заболеваний, на которую накладываются факторы внешней среды. У носителей неблагоприятных вариантов PNPLA3, TM6SF2 и TCF7L2 риск прогрессирования МАЖБП и СД2 значительно выше, даже при одинаковом уровне питания и образа жизни.

Таким образом, генетические механизмы играют ключевую роль в развитии МАЖБП и СД2, определяя особенности метаболизма липидов и углеводов, восприимчивость к инсулинорезистентности и воспалению. Их изучение открывает возможности для персонализированной медицины — прогнозирования риска, ранней диагностики и выбора наиболее эффективных терапевтических стратегий.

1.9. Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) представляет собой

сложную задачу, требующую комплексного подхода, так как оба заболевания имеют общие патогенетические механизмы — инсулинорезистентность, хроническое воспаление, дислипидемию и ожирение. Наличие МАЖБП у больных СД2 значительно повышает риск прогрессирования фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также усугубляет течение диабета и повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Основой терапии является модификация образа жизни. Рекомендуется снижение массы тела на 7–10% за счёт гипокалорийного сбалансированного питания, ограничивающего простые углеводы, насыщенные жиры и продукты с высоким содержанием фруктозы. Регулярная аэробная и силовая физическая активность способствует улучшению чувствительности к инсулину, снижению висцерального жира и уменьшению стеатоза печени.

Фармакологическая терапия направлена на контроль гипергликемии и уменьшение повреждения печени. Метформин остаётся препаратом первой линии при СД2, так как улучшает чувствительность тканей к инсулину и снижает массу тела, хотя его прямое влияние на гистологию печени ограничено. Важную роль играют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), такие как лираглутид и семаглутид, которые способствуют снижению массы тела, улучшению метаболического профиля и имеют доказанный положительный эффект на разрешение стеатогепатита. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), например эмпаглифлозин, демонстрируют антифибротическую активность, способствуют снижению жировой инфильтрации печени и уменьшают риск сердечно-сосудистых событий. Пиоглитазон может использоваться у пациентов с МАЖБП и СД2, улучшая гистологические показатели, однако его назначение ограничено возможными побочными эффектами, включая прибавку массы тела.

Ведение таких пациентов требует регулярного мониторинга: определение уровня АЛТ и АСТ, липидного профиля, HbA1c, оценка степени фиброза

печени методами эластографии или с использованием неинвазивных индексов (FIB-4, NAFLD fibrosis score). При выявлении прогрессирующего фиброза пациенты должны направляться к гепатологу для специализированного ведения.

Комплексный подход, включающий коррекцию образа жизни, индивидуальный подбор сахароснижающей терапии и контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет не только замедлить прогрессирование МАЖБП, но и снизить риск осложнений у пациентов с СД2. Такой мультидисциплинарный подход является наиболее перспективным направлением в ведении данной категории пациентов.

1.10. Терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) строится на комплексном подходе, направленном на устранение факторов риска, коррекцию метаболических нарушений и предотвращение прогрессирования заболевания до стадии фиброза или цирроза. Основная цель лечения заключается не только в снижении степени стеатоза, но и в уменьшении воспалительных изменений, предотвращении фиброза и снижении кардиометаболических осложнений, которые у пациентов с МАЖБП встречаются наиболее часто.

Ключевым направлением терапии остаётся модификация образа жизни. Пациентам рекомендуется постепенное снижение массы тела на 7–10%, что ассоциируется с уменьшением выраженности стеатоза, снижением инсулинорезистентности и улучшением гистологической картины печени. Снижение веса достигается за счёт гипокалорийного питания с ограничением насыщенных жиров, простых углеводов и продуктов, богатых фруктозой, а также регулярной физической активности — аэробных нагрузок и силовых упражнений.

Фармакологическая терапия МАЖБП направлена прежде всего на коррекцию сопутствующих метаболических нарушений. Метформин применяется у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, улучшает чувствительность тканей к инсулину, но не оказывает значимого влияния на фиброз. Более перспективными являются препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), такие как лираглутид и семаглутид. Они способствуют снижению массы тела, уменьшают стеатоз и воспалительные изменения в печени, а также обладают кардиопротективным действием. Пиоглитазон показал эффективность в улучшении гистологических признаков неалкогольного стеатогепатита, однако его применение ограничено из-за риска увеличения массы тела и побочных эффектов. Ингибиторы SGLT2 (например, эмпаглифлозин) демонстрируют способность снижать жировую инфильтрацию печени, уменьшают уровень печёночных ферментов и обладают доказанным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистый риск.

Таким образом, терапия МАЖБП должна быть индивидуализированной и включать: изменение образа жизни, контроль массы тела, лечение сопутствующих метаболических нарушений, применение сахароснижающих и гиполипидемических средств, а также использование гепатопротекторов и перспективных антифибротических препаратов. Мультидисциплинарный подход, включающий гастроэнтеролога, эндокринолога, кардиолога и диетолога, является оптимальной стратегией для снижения риска прогрессирования заболевания и улучшения прогноза у пациентов.

1.11. Сахарониажающая терапия и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

На данный момент утверждённой специфической терапии МАЖБП не существует. Для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа основное направление лечения заключается в снижении кардиометаболических рисков и поддержании работы печени.

Метформин остаётся базовым препаратом при диабете, однако доказательств его прямого положительного влияния на морфологию печени нет. Тем не менее он может применяться при компенсированном циррозе и, по данным ряда исследований, способен уменьшать риск гепатоцеллюлярной карциномы.

Пиоглитазон показал более выраженный эффект: его применение повышает вероятность исчезновения воспалительных изменений в печени (НАСГ) и снижает риск прогрессирования фиброза у пациентов с диабетом или предиабетом.

Особый интерес вызывают препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Они снижают массу тела, уменьшают сердечно-сосудистые осложнения и оказывают благоприятное воздействие на печень. Так, в исследовании с 52 пациентами лираглутид за 48 недель способствовал устранению НАСГ у 39% больных (против 9% в группе плацебо) и уменьшал прогрессирование фиброза. В другом исследовании применение семаглутида на протяжении 72 недель обеспечило исчезновение стеатогепатита у 59% пациентов (по сравнению с 17% при плацебо). Хотя выраженного снижения степени фиброза достигнуть не удалось, прогрессирование заболевания заметно замедлилось.

В настоящее время продолжается масштабное исследование III фазы, направленное на оценку 5-летнего курса терапии семаглутидом у больных МАЖБП с выраженными стадиями фиброза (F2–F3) [36].

В новых рекомендациях ADA (2023) для взрослых с сахарным диабетом 2-го типа и подтверждённым стеатогепатитом, а также для пациентов с высоким риском жировой болезни печени с фиброзом, рекомендуются два препарата: пиоглитазон или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Эти средства помогают контролировать уровень сахара в крови и положительно влияют на печень [36].

Кроме того, перспективные результаты показали и другие лекарства:

тирзепатид (действует сразу через два механизма – рецепторы ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида),

ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2),

ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Эти препараты уменьшают вес, снижают выраженность жировой инфильтрации печени и улучшают обмен веществ [37]. Но чтобы их можно было официально рекомендовать для лечения МАЖБП, нужны дополнительные исследования с подтверждением по биопсии.

В сводной таблице [38] собрана информация о влиянии разных сахароснижающих препаратов на течение жировой болезни печени.

1.12. Ожирение и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Ожирение и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) находятся в тесной патогенетической связи, что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями. Установлено, что у большинства пациентов с ожирением наблюдается избыточное накопление жиров в печени, которое может трансформироваться в воспалительные изменения и фиброз. Этот процесс не ограничивается изолированным поражением печени, а затрагивает весь организм, формируя системные метаболические нарушения [1–6].

При ожирении ключевым звеном является увеличение массы висцеральной жировой ткани, которая отличается высокой гормональной активностью. Висцеральный жир выделяет значительные количества свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов и гормоноподобных веществ. Эти медиаторы усиливают липотоксичность и инсулинорезистентность, что приводит к нарастающему накоплению жиров в печени. Одновременно они вызывают хроническое системное воспаление низкой степени активности, которое рассматривается как основной механизм прогрессирования МАЖБП [7–11].

На молекулярном уровне ожирение сопровождается изменением экспрессии генов, отвечающих за липидный обмен, апоптоз и регенерацию клеток. Показано, что у пациентов с ожирением активируется путь NF-κB, который стимулирует выработку интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α. Эти медиаторы оказывают прямое повреждающее действие на гепатоциты и стимулируют звездчатые клетки печени, ответственные за синтез коллагена и образование фиброзной ткани [12–15].

Особый интерес вызывает взаимосвязь между ожирением и дисфункцией микробиоты кишечника. Избыточный вес сопровождается изменением состава микробиоты с преобладанием бактерий, способствующих избыточному усвоению энергии из пищи. Это приводит к усилению липогенеза в печени и повышению продукции эндотоксинов, таких как липополисахариды. Попадая в печень через систему воротной вены, они активируют Toll-подобные рецепторы и запускают воспалительные каскады. Таким образом, ожирение влияет на печень не только через жировую ткань, но и через микробиоту [16–19].

С клинической точки зрения, пациенты с ожирением и МАЖБП имеют высокий риск развития не только печеночной недостаточности и цирроза, но и сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что у этих пациентов значительно выше распространенность артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца. Более того, МАЖБП при ожирении является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. Это объясняется как прямым влиянием системного воспаления, так и изменением липидного профиля — повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности и увеличением уровня атерогенных частиц [20–25].

Диагностика МАЖБП у пациентов с ожирением представляет собой значительную задачу. Простое выявление ожирения недостаточно для оценки степени риска, так как у части пациентов может развиваться быстрое

прогрессирование фиброза при умеренном избыточном весе. Поэтому в клинической практике активно применяются неинвазивные индексы, такие как NAFLD fibrosis score, FIB-4 и APRI. Установлено, что сочетание этих индексов с методами визуализации, включая фиброэластографию и магнитно-резонансную томографию с протонной плотностью жировой фракции, позволяет наиболее точно оценить степень поражения печени. У пациентов с ожирением показатели FIB-4 и жесткости печени чаще выше, чем у пациентов с нормальным весом, даже при сходном уровне трансаминаз [26–30].

Терапия МАЖБП у пациентов с ожирением остается комплексной задачей. В первую очередь, акцент делается на снижении массы тела. Ведущую роль играют диета и физическая активность. Диетические рекомендации включают ограничение калорийности рациона, снижение потребления насыщенных жиров и сахара, увеличение количества клетчатки, фруктов и овощей. Исследования показали, что средиземноморская диета оказывает положительное влияние на показатели печени у пациентов с ожирением и МАЖБП, снижая уровень стеатоза и улучшая чувствительность к инсулину [31–35].

Физическая активность не менее важна, чем диета. Аэробные нагрузки в сочетании с силовыми тренировками способствуют улучшению чувствительности тканей к инсулину и уменьшению висцерального жира. Установлено, что регулярные тренировки средней интенсивности не менее 150 минут в неделю ассоциируются со снижением уровня АЛТ и улучшением результатов эластографии. Более того, физическая активность оказывает положительное влияние на липидный профиль и артериальное давление, что особенно важно для пациентов с ожирением [36–39].

Фармакологическое лечение МАЖБП у пациентов с ожирением до сих пор не имеет специфически одобренных препаратов. Однако используются медикаменты, влияющие на ключевые патогенетические механизмы. Метформин, являясь базовым средством при инсулинорезистентности,

улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает липогенез. Ингибиторы SGLT2, такие как эмпаглифлозин и дапаглифлозин, снижают массу тела и уменьшают стеатоз печени. Агонисты ГПП-1 (лираглутид, семаглутид) показали высокую эффективность в клинических исследованиях, приводя к уменьшению степени стеатоза и снижению риска прогрессирования фиброза [40–45].

Бариатрическая хирургия рассматривается как наиболее радикальный метод лечения ожирения и МАЖБП. После хирургического вмешательства у большинства пациентов наблюдается регресс стеатоза и снижение воспалительных изменений в печени. Однако не все пациенты подходят для оперативного лечения, и хирургия требует пожизненного медицинского наблюдения. В долгосрочной перспективе бариатрическая хирургия остается одним из самых эффективных методов не только для снижения массы тела, но и для профилактики цирроза печени [46–49].

Особое внимание уделяется исследованию новых терапевтических подходов, включая использование антифибротических агентов, препаратов, влияющих на микробиоту, а также средств, регулирующих оксидативный стресс. На сегодняшний день в клинических испытаниях находятся препараты, блокирующие сигнальные пути воспаления, такие как ингибиторы интерлейкина-1 и анти-TNF- α препараты. Однако их безопасность и долгосрочная эффективность еще требуют подтверждения [50–55].

Таким образом, ожирение играет центральную роль в формировании и прогрессировании МАЖБП. Оно запускает каскад метаболических и воспалительных нарушений, которые приводят к повреждению печени, стеатозу, воспалению и фиброзу. Современные терапевтические стратегии включают снижение массы тела, коррекцию питания, повышение физической активности, применение антидиабетических препаратов и в отдельных случаях хирургическое лечение. Новые данные свидетельствуют о том, что

комплексный подход к лечению пациентов с ожирением и МАЖБП может существенно снизить риск осложнений и улучшить прогноз.



Рис. 3. Плейотропное действие адеметионина в гепатоците
ТГ – триглицериды; ЖК – жирные кислоты; АТФ – аденозинтрифосфат; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

Ожирение является одним из ключевых факторов риска развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями. Висцеральное ожирение, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в абдоминальной области, играет центральную роль в формировании жировой инфильтрации печени и развитии стеатоза. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень приводит к липотоксичности, активации оксидативного стресса и системного воспаления. Эти процессы запускают каскад метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена и повышение уровня провоспалительных цитокинов.

Результаты анализа подтверждают, что именно ожирение формирует основу для быстрого прогрессирования МАЖБП от простой стеатозной стадии до стеатогепатита и фиброза печени. Пациенты с ожирением и МАЖБП имеют более выраженные биохимические отклонения, включая

повышение уровня АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, а также повышение маркеров воспаления и оксидативного стресса. Эти изменения сопровождаются морфологическими повреждениями гепатоцитов, нарушением синтетической функции печени и ростом риска перехода в цирроз.

Следует подчеркнуть, что ожирение и МАЖБП взаимосвязаны с системными нарушениями, включая развитие сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклероза и других проявлений метаболического синдрома. Таким образом, МАЖБП у пациентов с ожирением следует рассматривать как мультисистемное заболевание, требующее комплексной диагностики и лечения. Наличие ожирения значительно утяжеляет течение заболевания и повышает вероятность неблагоприятного прогноза.

Особое значение в прогрессировании МАЖБП у пациентов с ожирением имеет хроническое вялотекущее воспаление, поддерживаемое жировой тканью. Адипоциты при избыточной массе тела активно продуцируют лептин, резистин и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), которые нарушают регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, способствуют активации звездчатых клеток печени и формированию фиброза. В то же время синтез адипонектина, обладающего протективным действием, снижается. Это создаёт неблагоприятный баланс, который усиливает повреждение печени.

Современные диагностические подходы позволяют выявить взаимосвязь ожирения и МАЖБП на ранних стадиях. Использование фиброэластографии, индексов FIB-4 и APRI, а также биохимических маркеров позволяет оценить степень повреждения печени у пациентов с ожирением и своевременно назначить терапию. Однако даже при нормальных биохимических показателях у пациентов с ожирением может выявляться значительный фиброз, что подчёркивает необходимость комплексной оценки состояния.

Терапевтические подходы к ведению пациентов с ожирением и МАЖБП должны быть направлены на снижение массы тела, улучшение метаболического контроля и подавление воспалительных процессов. Наиболее доказанным методом остаётся модификация образа жизни, включающая коррекцию питания и регулярную физическую активность. Снижение массы тела на 7–10% приводит к достоверному уменьшению стеатоза и воспаления в печени. Дополнительно, применение современных сахароснижающих препаратов, таких как агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы SGLT2, показало эффективность в снижении веса и улучшении печёночных показателей. В тяжёлых случаях рассматривается бариатрическая хирургия, которая приводит не только к значительной потере веса, но и к уменьшению степени стеатоза и фиброза.

Таким образом, ожирение является основным фактором, определяющим развитие и течение МАЖБП. Его роль проявляется в формировании жировой инфильтрации печени, активации воспалительных и фибротических процессов, нарушении углеводного и липидного обмена. Пациенты с ожирением и МАЖБП требуют комплексного наблюдения, включающего регулярный контроль массы тела, оценку метаболических показателей, мониторинг степени фиброза и воспалительных маркеров.

Вывод можно сформулировать следующим образом: ожирение не только повышает риск развития МАЖБП, но и значительно ускоряет её прогрессирование, усиливая системные метаболические и воспалительные нарушения. Комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с ожирением и МАЖБП, включающий коррекцию образа жизни, фармакотерапию и, при необходимости, хирургические методы, является наиболее эффективной стратегией для замедления прогрессирования заболевания и снижения риска тяжёлых осложнений.

ГЛАВА II. СИСТЕМНОЕ ВЯЛОТЕКУЩЕЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МАЖБП.

2.1. Методы, используемые для лечения метаболически связанной жировой болезни печени.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), или стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, представляет собой одно из наиболее распространённых хронических заболеваний современности. Она характеризуется патологическим накоплением жировых включений в гепатоцитах и нарушением обменных процессов, что приводит к системным последствиям. Основные пусковые механизмы связаны с дислипидемией, нарушением углеводного обмена, инсулинорезистентностью и хроническим воспалением низкой степени активности. Эти факторы не только способствуют прогрессированию печёночной патологии, но и напрямую повышают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, что делает МАЖБП мультисистемным процессом с высоким риском осложнений.

Современные исследования подтверждают, что данное заболевание тесно связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и онкологическими процессами. Коморбидные пациенты, страдающие МАЖБП, как правило, получают комплексную фармакотерапию, что увеличивает вероятность лекарственных поражений печени. На сегодняшний день известно более 300 препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом, включая гиполипидемические средства, антибактериальные препараты, противосудорожные и цитостатические лекарства. Однако истинная частота лекарственного поражения печени (ЛПП) до конца не определена, так как нередко сложно выявить прямую причинно-следственную связь между изменениями в печени и конкретным препаратом.

Особую сложность представляет ведение пациентов, для которых потенциально гепатотоксические препараты жизненно необходимы. В таких случаях врачам приходится балансировать между эффективностью основной терапии и риском прогрессирования печёночной патологии. Поэтому особое внимание уделяется ранней диагностике, мониторингу трансаминаз и использованию гепатопротекторных препаратов, снижающих риск повреждения печени.

Ключевым элементом патогенеза МАЖБП является воспаление. Повышение уровня таких маркеров, как С-реактивный белок, ферритин, интерлейкины и факторы некроза опухоли, указывает на высокий риск перехода стеатоза в стеатогепатит и последующее развитие фиброза или цирроза. В этой связи мониторинг воспалительных показателей и разработка индивидуализированных терапевтических стратегий становятся важной задачей современной гепатологии.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) сегодня рассматривается не только как локальная патология печени, но и как системное заболевание, связанное с хроническим воспалением и нарушением обмена веществ. Центральным звеном её патогенеза является воспалительный процесс, который можно оценивать по доступным биохимическим маркерам.

Одним из наиболее изученных предикторов является **ферритин**. Его повышение отражает не только запасы железа, но и воспалительный ответ организма. У пациентов с МАЖБП уровень ферритина часто коррелирует со степенью фиброза, стеатогепатита и активностью цитолиза. Высокий ферритин указывает на оксидативный стресс и повреждение клеточных мембран, а также может свидетельствовать о дисфункции макрофагов и активации клеток Купфера. Согласно данным клинических наблюдений, именно пациенты с повышенным уровнем ферритина чаще переходят от простого стеатоза к выраженному фиброзу и циррозу печени.

Другим важным маркером является **С-реактивный белок (СРБ)** — универсальный показатель системного воспаления. Его повышение при МАЖБП связано с активацией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α . Повышенный уровень СРБ указывает на наличие хронического воспалительного процесса в печени и повышает риск прогрессирования заболевания до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Более того, высокий СРБ ассоциируется не только с поражением печени, но и с сердечно-сосудистыми осложнениями, что подчёркивает системный характер заболевания.

Таким образом, мониторинг **ферритина и СРБ** у пациентов с МАЖБП имеет клиническое значение. Эти показатели помогают выделить группу пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, что позволяет своевременно корректировать терапевтическую тактику, усиливать меры по модификации образа жизни и рассматривать необходимость фармакологического вмешательства.

Анализ полученных данных показывает, что воспаление играет ведущую роль в прогрессировании метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). С ростом степени фиброза печени наблюдается закономерное увеличение уровней ключевых воспалительных цитокинов, что отражает активацию иммунной системы и усугубление повреждения гепатоцитов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) продемонстрировал значимый рост от $2,83 \pm 0,48$ пг/мл у пациентов без фиброза до $4,26 \pm 0,66$ пг/мл при лёгкой степени и $6,05 \pm 0,84$ пг/мл при выраженном фиброзе. Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), который усиливает клеточное воспаление, также увеличивался: от $15,7 \pm 2,3$ пг/мл у пациентов без фиброза до $23,6 \pm 3,7$ и $33,9 \pm 5,5$ пг/мл при лёгком и тяжёлом фиброзе соответственно. Наиболее заметные изменения были выявлены по уровню интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β): от $4,37 \pm 0,61$ пг/мл без фиброза до $7,15 \pm 1,09$ при лёгком и $12,74 \pm 1,83$ пг/мл при выраженном фиброзе. Эти

результаты подчёркивают, что воспаление является центральным механизмом в формировании и прогрессировании фиброза.

Кроме того, выявлена тесная положительная связь между концентрацией воспалительных маркеров и результатами прогностических тестов – индексом APRI ($r=0,52$; $p<0,001$) и данными фиброэластографии ($r=0,48$; $p<0,001$). Это подтверждает, что показатели системного воспаления могут служить надёжными биомаркерами для прогнозирования риска прогрессирования заболевания.

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что определение уровней ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β может быть использовано для стратификации риска у пациентов с МАЖБП. Эти маркеры помогают не только выявить пациентов с высокой вероятностью прогрессирования фиброза, но и оценить эффективность проводимой терапии, особенно в клинических исследованиях новых препаратов.

Интересно, что у пациентов с низкой физической активностью, оценённой по опроснику IPAQ и 6-минутному тесту ходьбы, отмечались более высокие показатели воспалительных маркеров. Это дополнительно подтверждает значение немедикаментозных вмешательств, включая регулярную физическую активность, в замедлении прогрессирования МАЖБП.

Таким образом, результаты подчёркивают важность комплексного подхода, направленного как на медикаментозное лечение, так и на коррекцию образа жизни с обязательным контролем воспалительных маркеров.

2.2. Оценка результатов частного исследования.

Пациенты с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) были распределены на три группы в зависимости от степени выраженности фиброза: отсутствие фиброза, лёгкий фиброз и выраженный фиброз. Такой подход позволил оценить взаимосвязь между стадией заболевания и уровнем физической активности, а также определить влияние

снижения функциональных резервов организма на результаты тестов. В качестве объективного критерия использовался 6-минутный тест ходьбы (6МТХ), который считается надёжным показателем толерантности к физическим нагрузкам и отражает как кардиореспираторный статус пациента, так и общее метаболическое состояние.

У больных без признаков фиброза распределение по уровням активности показало, что 28,3% (17 человек) вели активный образ жизни. Эта группа демонстрировала наилучшие результаты по дистанции в 6МТХ — в среднем **594±62 м**, что указывает на сохранённый функциональный резерв организма. Большинство пациентов данной группы имели также более благоприятные показатели метаболического профиля, включая уровень гликемии и липидный обмен.

Умеренный уровень физической активности был зарегистрирован у 46,7% (28 человек). Эти пациенты показали более низкий результат в тесте ходьбы — в среднем **488±59 м** ($p<0,001$ по сравнению с группой высокой активности). Снижение переносимости нагрузок отражает начальные метаболические нарушения и ранние признаки снижения толерантности к физической активности.

Низкая физическая активность отмечалась у 25% (15 человек). У этой подгруппы дистанция в 6МТХ была значительно сокращена — всего **420±49 м** ($p<0,001$), что свидетельствует о выраженных ограничениях физической работоспособности. Именно такие пациенты чаще демонстрировали сопутствующие нарушения: ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что снижение физической активности напрямую связано с прогрессированием метаболических нарушений и усугублением течения МАЖБП. Использование 6МТХ в клинической практике позволяет не только объективно оценить физическое состояние больных, но и прогнозировать риски прогрессирования

заболевания. Включение данных тестов в рутинное обследование пациентов с МАЖБП является целесообразным и может способствовать более точной стратификации риска и индивидуализации лечебных мероприятий.

Таблица 1.

Распределение пациентов по уровням физической активности в зависимости от степени фиброза

Степень фиброза	Уровень физической активности	Число пациентов	Процент	Среднее расстояние в 6-минутном тесте ходьбы, м (M±SD)
Без фиброза (n=60)	Высокий	17	28,3%	594±62
	Умеренный	28	46,7%	488±59***
	Низкий	15	25,0%	420±49***
Умеренный фиброз (n=80)	Высокий	9	11,3%	552±39
	Умеренный	36	45,0%	461±43***
	Низкий	35	43,8%	372±36***
Выраженный фиброз (n=60)	Высокий	4	6,7%	513±55
	Умеренный	14	23,3%	418±33**
	Низкий	42	70,0%	336±35***

*Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе без фиброза.*

С увеличением степени фиброза печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) прослеживается отчётливая тенденция к снижению физической активности и ухудшению функциональных возможностей организма. В группе с лёгким фиброзом число пациентов с высоким уровнем физической активности уменьшилось почти в три раза по сравнению с больными без фиброза и составило всего **11,3% (9 человек)**. При этом их средний результат в 6-минутном тесте ходьбы (6МТХ)

также оказался ниже и составил **552±39 м**, что указывает на снижение переносимости нагрузок даже у наиболее активных пациентов.

Умеренный уровень физической активности был зарегистрирован у **45,0% (36 человек)**. Среднее расстояние, пройденное ими в 6МТХ, составило **461±43 м**, что достоверно ниже аналогичных показателей в группе без фиброза ($p<0,001$). Такие результаты подтверждают наличие ранних нарушений физической выносливости, связанных с метаболическими изменениями и прогрессирующими морфологическими повреждениями печени.

Наибольшую долю в данной выборке составили пациенты с низким уровнем активности — **43,8% (35 человек)**. Их функциональные возможности были значительно ограничены: средняя дистанция в 6МТХ составила всего **372±36 м** ($p<0,001$). Эти данные особенно важны, так как низкая физическая активность тесно ассоциирована с выраженной инсулинорезистентностью, ожирением, нарушением липидного обмена и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Сравнение трёх подгрупп позволяет сделать вывод, что с прогрессированием фиброза происходит не только структурное повреждение печени, но и общее снижение физической работоспособности организма. Фактически физическая активность выступает интегральным показателем, отражающим тяжесть метаболических нарушений. Чем ниже её уровень, тем выше вероятность неблагоприятного течения МАЖБП и ассоциированных заболеваний.

Таким образом, результаты 6МТХ демонстрируют, что даже на ранних стадиях фиброза наблюдается снижение переносимости нагрузок, а при выраженном фиброзе этот процесс становится ещё более значимым. Включение оценки физической активности в алгоритм ведения пациентов с МАЖБП позволяет выделять группы высокого риска, требующие не только медикаментозной терапии, но и интенсивных мероприятий по модификации образа жизни, направленных на увеличение уровня физической активности.

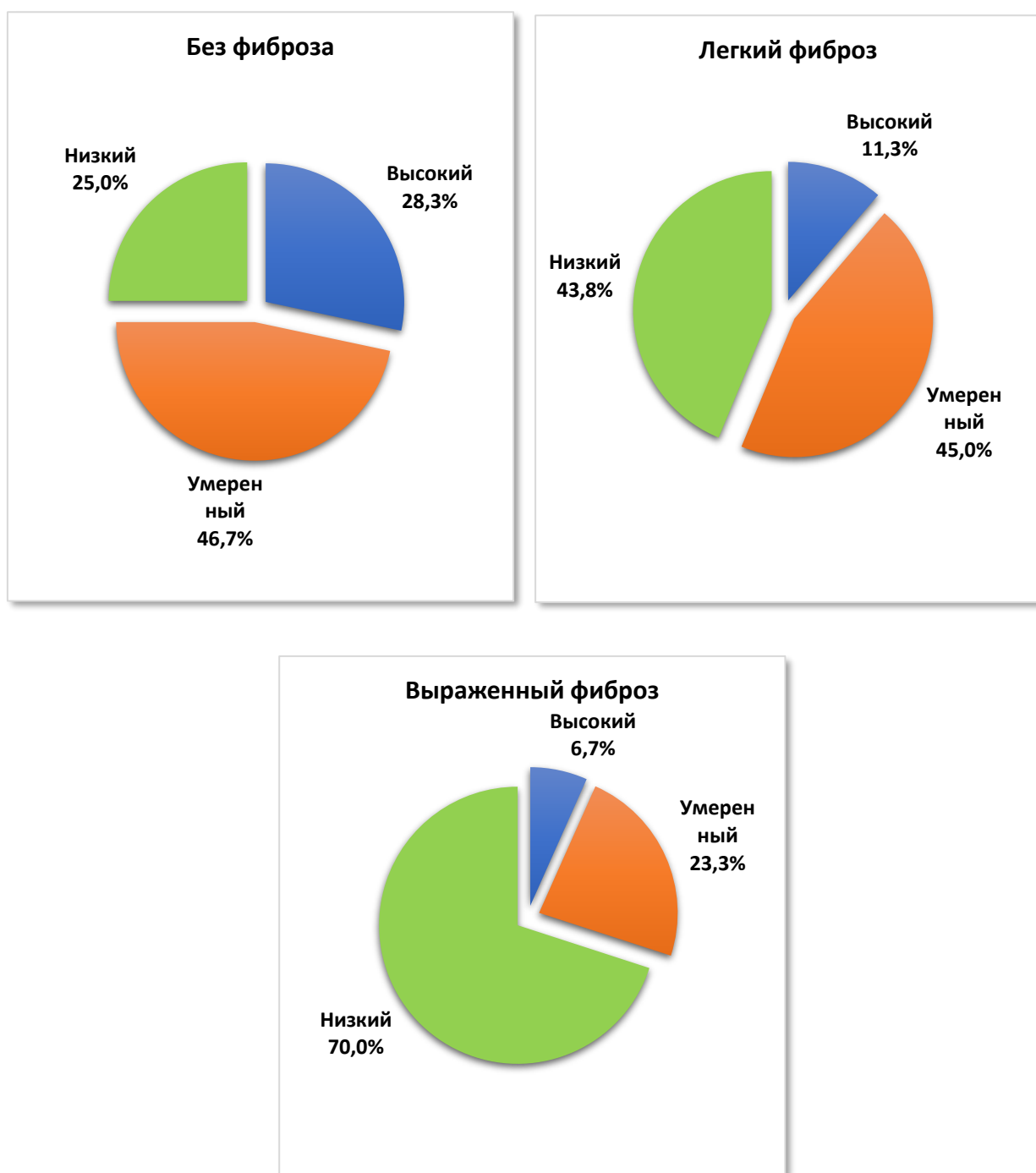


Рис.1. Распределение пациентов по уровням физической активности в зависимости от степени фиброза.

У пациентов с выраженным фиброзом печени выявлено резкое смещение структуры физической активности в сторону низкой. Так, **70,0% (42 человека)** продемонстрировали низкий уровень физической активности, что сопровождалось минимальными результатами 6-минутного теста ходьбы

(6MTX) — в среднем **336±35 м** ($p<0,001$). Эти показатели отражают значительное ограничение функциональных возможностей и указывают на глубокие метаболические и структурные нарушения в печени и других органах-мишенях.

Умеренный уровень активности наблюдался у **23,3% (14 человек)**. Средняя дистанция, пройденная пациентами данной группы, составила **418±33 м** ($p<0,01$). Несмотря на то, что результаты были несколько выше по сравнению с пациентами с низкой активностью, они существенно уступали аналогичным показателям в группах без фиброза и при лёгком фиброзе. Это указывает на то, что даже пациенты со средним уровнем активности при выраженном фиброзе демонстрируют выраженное снижение физической выносливости.

Высокий уровень активности сохранился лишь у **6,7% (4 человека)**, что можно рассматривать как исключение из общей тенденции. У этих пациентов средняя дистанция составила **513±55 м**, однако данный результат всё равно уступает аналогичным показателям в группах с отсутствием фиброза и лёгким фиброзом, что подчёркивает системный характер прогрессирующих нарушений.

Таким образом, результаты исследования ясно демонстрируют, что с увеличением стадии фиброза происходит постепенное, но значительное снижение физической активности. У пациентов с лёгким фиброзом уже фиксируется заметное ухудшение показателей 6MTX, а при выраженном фиброзе низкая активность становится доминирующим типом поведения. Это подтверждает не только клиническую значимость мониторинга физической активности, но и необходимость раннего вмешательства.

Регулярная оценка уровня активности с помощью стандартизированных инструментов (опросник IPAQ, 6MTX) должна рассматриваться как обязательная часть ведения пациентов с МАЖБП. Такие данные позволяют выявлять скрытые функциональные нарушения, прогнозировать риск

прогрессирования заболевания и определять целевые группы для программ физической реабилитации. Индивидуализированные меры, направленные на увеличение физической активности, могут способствовать улучшению метаболического профиля, снижению выраженности фиброза и повышению качества жизни пациентов.

Таблица 2.

Средние результаты 6-минутного теста ходьбы в зависимости от степени фиброза

Степень фиброза	Среднее расстояние, м (M±SD)	Число пациентов	Процент
Лёгкая (F0–F1)	550±25	80	50%
Умеренная (F2)	440±30	50	31,3%
Выраженная (F3–F4)	340±35	30	18,7%

Данные таблицы убедительно демонстрируют, что по мере прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) показатели 6-минутного теста ходьбы (6МТХ) закономерно снижаются, отражая ухудшение функционального состояния. Пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от степени выраженности фиброза: лёгкая (F0–F1), умеренная (F2) и выраженная (F3–F4).

У пациентов с лёгким фиброзом (F0–F1) отмечались наилучшие результаты. Средняя дистанция в 6МТХ составила **550±25 м**, что указывает на сохранённый уровень физической активности и достаточный функциональный резерв. В эту подгруппу вошло **80 человек (50%)**, и именно

у них показатели толерантности к нагрузке максимально приближены к нормальным значениям.

У пациентов с умеренным фиброзом (F2) показатели теста снизились до **440±30 м**. Эта группа включала **50 человек (31,3%)** и характеризовалась выраженными ограничениями переносимости нагрузок. Полученные данные позволяют предположить, что именно в этой стадии заболевания происходит переход от компенсированных метаболических нарушений к состоянию, требующему регулярного контроля и более интенсивной терапии.

Пациенты с выраженным фиброзом (F3–F4) показали минимальные результаты: **340±35 м**, что отражает тяжёлые функциональные ограничения и серьёзное снижение физической активности. В данную подгруппу вошли **30 пациентов (18,7%)**, и их результаты свидетельствуют о высокой степени поражения печени и снижении системной адаптации организма к нагрузке.

Дополнительно выявлена значимая корреляция между результатами 6МТХ и уровнем физической активности по опроснику IPAQ (**$r=0,72$; $p<0,001$**). Пациенты с высоким уровнем активности в среднем проходили **540±30 м**, с умеренным — **450±35 м**, а с низким — всего **350±40 м**. Эти данные подтверждают высокую диагностическую ценность 6МТХ как объективного метода оценки функционального состояния.

Важно подчеркнуть, что исследование компонентов метаболического синдрома — ожирения, гипертриглицеридемии, гипергликемии и артериальной гипертензии — показало их ключевую роль в прогрессировании МАЖБП. Сочетание этих факторов не только ускоряет формирование фиброза, но и усугубляет снижение физической активности, что требует комплексного подхода к терапии.

Таким образом, прогрессирование фиброза печени сопровождается последовательным ухудшением результатов 6МТХ, снижением физической активности и увеличением метаболических нарушений. Применение 6МТХ в сочетании с опросником IPAQ может рассматриваться как надёжный

инструмент для мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности программ реабилитации.

Сравнительный анализ показателей физической активности у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) продемонстрировал тесную взаимосвязь между степенью выраженности фиброза и снижением толерантности к физическим нагрузкам. В качестве объективного метода оценки использовался 6-минутный тест ходьбы (6МТХ), дополненный опросником IPAQ, что позволило получить целостную картину состояния пациентов.

Пациенты с лёгкой степенью фиброза (F0–F1) показали лучшие результаты. Среднее расстояние составило 550 ± 25 м, что соответствует практически сохранённому уровню физической активности. В данную категорию вошло 80 пациентов (50%), которые демонстрировали высокую переносимость нагрузок и минимальные ограничения функционального состояния. Большинство из них имело начальные метаболические нарушения без выраженной декомпенсации. Эти результаты указывают на то, что на ранних стадиях фиброза резервы организма ещё достаточны, что открывает окно возможностей для эффективных профилактических и реабилитационных мероприятий.

Пациенты с умеренной степенью фиброза (F2) характеризовались более значительными функциональными ограничениями. Среднее расстояние в 6МТХ снизилось до 440 ± 30 м, что достоверно ниже по сравнению с группой F0–F1 ($p < 0,001$). В данную подгруппу вошло 50 пациентов (31,3%). Снижение физической выносливости у этих больных отражает нарастающие морфологические и метаболические изменения в печени, а также их влияние на системные процессы, включая углеводный и липидный обмен. На данной стадии наиболее часто выявлялись сочетанные проявления метаболического синдрома — артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия и абдоминальное ожирение.

Пациенты с выраженной степенью фиброза (F3–F4) продемонстрировали наименьшие показатели. Среднее расстояние составило всего 340 ± 35 м, что указывает на серьёзные ограничения переносимости нагрузок. В эту группу вошли 30 пациентов (18,7%), большинство из которых страдали выраженной коморбидной патологией: сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями. На данной стадии низкий уровень физической активности преобладал (70% пациентов), что напрямую отражает тяжесть заболевания и значительное снижение адаптационных возможностей организма.

Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между результатами 6МТХ и уровнем физической активности, определённым по опроснику IPAQ ($r=0,72$; $p<0,001$). Пациенты с высоким уровнем активности проходили в среднем 540 ± 30 м, с умеренным — 450 ± 35 м, а с низким — 350 ± 40 м. Данный факт подтверждает объективность и клиническую ценность 6МТХ как инструмента оценки функционального состояния.

Особое внимание в анализе было уделено компонентам метаболического синдрома. Именно такие факторы, как абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия и артериальная гипертензия, продемонстрировали ключевое значение в прогрессировании МАЖБП и ухудшении результатов тестов. У пациентов с несколькими компонентами метаболического синдрома толерантность к нагрузке снижалась быстрее, а выраженность фиброза была более значительной.

Таким образом, можно выделить несколько закономерностей. Во-первых, по мере прогрессирования фиброза толерантность к физическим нагрузкам снижается пропорционально: чем тяжелее стадия заболевания, тем хуже результаты 6МТХ. Во-вторых, результаты теста чётко коррелируют с уровнем физической активности, подтверждая необходимость комплексного подхода, включающего как опросники, так и объективные инструментальные методы.

В-третьих, ключевую роль в снижении физической активности играют метаболические факторы риска, которые ускоряют прогрессирование фиброза и усугубляют клиническую картину.

Полученные данные подчёркивают важность регулярного мониторинга физической активности пациентов с МАЖБП. Включение 6МТХ и опросника IPAQ в рутинную клиническую практику позволяет не только оценивать текущее состояние больного, но и прогнозировать риск прогрессирования заболевания, а также эффективность проводимой терапии.

Таблица 3.

Частота компонентов метаболического синдрома у исследованных пациентов с МАЖБП в зависимости от степени фиброза.

Компонент метаболического синдрома	Лёгкая степень фиброза (F0–F1), % (n)	Умеренная степень фиброза (F2), % (n)	Выраженная степень фиброза (F3–F4), % (n)	Общая частота, % (n)	р-значение
Ожирение	68 (54)	75 (45)	82 (41)	75 (140)	< 0,001
Гипертриглицеридемия	55 (44)	62 (37)	68 (34)	61 (115)	< 0,001
Гипергликемия	48 (38)	58 (35)	65 (33)	56 (106)	< 0,001
Повышенный уровень HbA1c (> 6,5%)	22 (18)	35 (21)	48 (24)	35 (63)	< 0,001
Артериальная гипертензия	40 (32)	52 (31)	63 (31)	51 (94)	< 0,001

Анализ распределения компонентов метаболического синдрома среди пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) продемонстрировал выраженные закономерности, указывающие на тесную связь между степенью фиброза и нарастанием метаболических нарушений.

Наиболее часто встречающимся компонентом метаболического синдрома оказалось ожирение. Его распространённость последовательно увеличивалась с прогрессированием заболевания: при лёгкой степени фиброза (F0–F1) ожирение наблюдалось у 68% (54 пациента), при умеренной (F2) – у 75% (45 пациентов) и при выраженной стадии (F3–F4) – у 82% (41 пациента). В целом среди всех обследованных больных частота ожирения составила 75% (140 пациентов) ($p < 0,001$). Эти данные подчёркивают ведущую роль ожирения как ключевого фактора риска и одного из основных патогенетических механизмов прогрессирования МАЗБП.

Гипертриглицеридемия также демонстрировала тенденцию к нарастанию: 55% (44 пациента) в группе F0–F1, 62% (37 пациентов) при F2 и 68% (34 пациента) при F3–F4. Общая частота составила 61% (115 пациентов) ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что нарушение липидного обмена формируется уже на ранних стадиях заболевания и усугубляется по мере прогрессирования фиброза.

Гипергликемия выявлялась у 48% (38 пациентов) при лёгком фиброзе, у 58% (35 пациентов) при умеренном и у 65% (33 пациента) при выраженном фиброзе. Совокупная частота составила 56% (106 пациентов) ($p < 0,001$). Данные изменения подтверждают усиление инсулинорезистентности и нарастание метаболической дисфункции в ходе прогрессирования МАЗБП.

Отдельного внимания заслуживает показатель гликированного гемоглобина ($HbA1c > 6,5\%$), отражающий длительный гликемический контроль. Его повышение отмечалось у 22% (18 пациентов) в группе F0–F1, у 35% (21 пациент) при F2 и у 48% (24 пациента) при F3–F4. В целом

распространённость составила 35% (63 пациента) ($p < 0,001$). Эти данные указывают на нарастающий риск осложнений сахарного диабета при более тяжёлых стадиях фиброза.

Артериальная гипертензия (АГ) также показала значимый рост: от 40% (32 пациента) при F0–F1 до 52% (31 пациент) при F2 и 63% (31 пациент) при F3–F4. Общая частота АГ составила 51% (94 пациента) ($p < 0,001$). Это подтверждает важность контроля артериального давления как одного из ключевых направлений ведения пациентов с МАЖБП.

Таким образом, все основные компоненты метаболического синдрома — ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, повышение HbA1c и артериальная гипертензия — демонстрировали чёткую тенденцию к увеличению по мере прогрессирования фиброза печени. Эти данные подчёркивают необходимость комплексного мониторинга метаболических факторов риска и раннего вмешательства для предотвращения неблагоприятных исходов у пациентов с МАЖБП.

Анализ представленных данных показал, что частота всех ключевых компонентов метаболического синдрома — ожирения, гипертриглицеридемии, гипергликемии, повышенного уровня HbA1c и артериальной гипертензии — закономерно возрастает по мере прогрессирования фиброза печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП).

Наиболее распространённым компонентом оказалось ожирение, которое диагностировалось у 75% пациентов. Этот показатель демонстрирует ведущую роль ожирения в патогенезе заболевания, поскольку избыточная масса тела способствует системному воспалению, активации цитокинов и формированию инсулинорезистентности. Ожирение является не только маркером, но и ключевым фактором риска прогрессирования фиброза печени.

Следующими по распространённости оказались гипертриглицеридемия (61%) и гипергликемия (56%), которые отражают серьёзные нарушения

липидного и углеводного обмена. Эти состояния усиливают метаболический дисбаланс, приводят к накоплению жира в печени и способствуют формированию липотоксичности, что ускоряет развитие стеатогепатита и фиброзных изменений. Повышение уровня HbA1c ($>6,5\%$) отмечено более чем у трети пациентов и отражает хроническую декомпенсацию углеводного обмена, усиливающую повреждение печени.

Артериальная гипертензия, выявленная у 51% пациентов, играет дополнительную негативную роль, способствуя формированию сосудистых нарушений, ишемии печени и активации процессов воспаления. Данный фактор тесно связан с прогрессированием не только гепатологической, но и кардиоваскулярной патологии, что увеличивает общую смертность в группе больных с МАЖБП.

Совокупность выявленных данных подтверждает, что компоненты метаболического синдрома не существуют изолированно, а формируют единый патологический комплекс, оказывающий взаимноеотягощающее действие. Наиболее выраженные метаболические нарушения фиксируются у пациентов с тяжёлым фиброзом, что подчёркивает их патогенетическую значимость.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с МАЖБП. Ранняя диагностика и коррекция ожирения, гипертриглицеридемии, гипергликемии и артериальной гипертензии должны рассматриваться как важнейшие направления профилактики прогрессирования фиброза печени. Такой подход позволит снизить не только риск развития тяжёлых гепатологических осложнений, но и частоту сердечно-сосудистых событий, которые остаются ведущей причиной смертности у данной категории пациентов.

2.3. Влияние оксидативного стресса и цитокинового дисбаланса на прогрессирование МАЖБП.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний печени, тесно связанных с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. В последние годы МАЖБП рассматривается не только как локальная печёночная патология, но и как системное заболевание, в основе которого лежат метаболические нарушения, хроническое воспаление низкой интенсивности и дисбаланс между про- и антиоксидантными системами организма. Одними из ключевых звеньев патогенеза считаются оксидативный стресс и цитокиновый дисбаланс, которые формируют замкнутый круг, усиливающий повреждение печени и ускоряющий фибротические изменения.

Оксидативный стресс: механизмы и значение

Под оксидативным стрессом понимают состояние, при котором выработка активных форм кислорода (АФК) и азота превышает возможности антиоксидантной защиты организма. При МАЖБП источниками АФК служат митохондрии гепатоцитов, эндоплазматический ретикулум, а также активированные клетки Купфера и инфильтрирующие макрофаги.

Основные механизмы усиленного образования АФК включают:

Накопление свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах вследствие инсулинорезистентности и липотоксичности. Избыточные СЖК метаболизируются по пути β -окисления, что сопровождается избыточной генерацией супероксид-аниона.

Дисфункция митохондрий, связанная с нарушением работы дыхательной цепи и дефицитом антиоксидантных ферментов, что ведёт к повреждению мембран, белков и нуклеиновых кислот.

Пероксисомальное окисление липидов с образованием перекисей и альдегидов (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль), обладающих высокой цитотоксичностью.

Нарушение работы эндоплазматического ретикулума, связанное с избыточным синтезом липопротеинов и стрессом несвернутых белков.

Антиоксидантная система у пациентов с МАЖБП ослаблена: снижается уровень глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.

В результате дисбаланса формируется состояние хронического оксидативного стресса, являющегося пусковым фактором воспалительных и фибротических процессов.

Одним из ключевых звеньев патогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) является оксидативный стресс, сопровождающийся нарушением равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной системой организма. Избыточное накопление жиров в гепатоцитах способствует усиленной β -окислительной активности митохондрий, что ведет к избыточному образованию АФК. В условиях сниженного уровня антиоксидантов (глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы) возникает повреждение клеточных мембран, липидов и белков, что запускает каскад воспалительных реакций.

Важную роль в прогрессировании заболевания играет цитокиновый дисбаланс. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), продуцируемые макрофагами и клетками Купфера, способствуют активации печёночных звездчатых клеток, ответственных за синтез коллагена и развитие фиброза. TNF- α стимулирует апоптоз гепатоцитов и усиливает липотоксичность, а IL-6 участвует в активации сигнальных путей JAK/STAT, связанных с хронизацией воспаления. Одновременно наблюдается снижение уровня

противовоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-10 и адипонектин, что усугубляет дисбаланс иммунного ответа.

Системное действие воспалительных цитокинов выходит за пределы печени и влияет на метаболические процессы всего организма. TNF- α и IL-6 индуцируют инсулинорезистентность в периферических тканях, нарушая фосфорилирование рецепторов инсулина и усиливая гипергликемию. Это формирует порочный круг: хроническая гипергликемия и избыточное поступление свободных жирных кислот стимулируют оксидативный стресс, который, в свою очередь, поддерживает воспалительный процесс.

Исследования показали, что уровень IL-6 и TNF- α положительно коррелирует с выраженностью фиброза и степенью стеатогепатита, а их снижение на фоне терапии ассоциировано с улучшением клинических исходов. Более того, IL-1 β играет центральную роль в активации инфламмосомы NLRP3, что усиливает апоптоз и некроз гепатоцитов. Эти механизмы объясняют, почему у пациентов с МАЖБП часто выявляется переход от стеатоза к стеатогепатиту и фиброзу.

Оксидативный стресс и цитокиновый дисбаланс являются ключевыми факторами прогрессирования МАЖБП от стеатоза до фиброза и цирроза. Избыточная продукция активных форм кислорода и хроническое воспаление создают условия для повреждения гепатоцитов, активации звездчатых клеток печени и развития соединительной ткани. Выявленные корреляции между уровнями IL-6, TNF- α , CRP и степенью фиброза подтверждают их прогностическую значимость.

Перспективные стратегии лечения включают воздействие на механизмы оксидативного стресса и воспаления наряду с коррекцией метаболических нарушений. Такой комплексный подход позволит замедлить прогрессирование заболевания, снизить риск осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Таким образом, оксидативный стресс и цитокиновый дисбаланс представляют собой ключевые механизмы, поддерживающие хроническое воспаление и прогрессирование фиброзных изменений при МАЖБП. Их комплексное изучение открывает перспективы для разработки таргетных стратегий терапии, направленных на модуляцию воспалительных реакций и улучшение антиоксидантного потенциала печени.

2.4. Системные метаболические и иммунные нарушения при МАЖБП.

МАЖБП является не только локальным заболеванием печени, но и отражением системных метаболических и иммунных нарушений, что определяет его мультифакторный характер. Центральное место занимает инсулинорезистентность, которая приводит к нарушению утилизации глюкозы в мышцах, усилению липолиза в жировой ткани и избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Избыток СЖК инициирует процессы липотоксичности, усиливает окислительный стресс и стимулирует воспалительные каскады, усугубляя повреждение гепатоцитов.

Особую роль играет дисбаланс адипокинов. Лептин, уровень которого повышен у пациентов с ожирением, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и активирует звездчатые клетки печени, ускоряя развитие фиброза. В то же время адипонектин, обладающий противовоспалительным и инсулинсенситайзерным действием, у пациентов с МАЖБП снижен. Низкая концентрация адипонектина усиливает резистентность к инсулину и способствует прогрессированию стеатогепатита.

Иммунные механизмы также вносят весомый вклад в патогенез заболевания. Активация врождённого иммунитета проявляется повышенной активностью клеток Купфера, нейтрофилов и NK-клеток, продуцирующих провоспалительные медиаторы и усиливающих повреждение печени. Адаптивный иммунный ответ характеризуется дисбалансом Т-хелперов

(Th1/Th17) и снижением регуляторных Т-клеток, что способствует хронизации воспаления.

Системное вялотекущее воспаление при МАЖБП связано не только с печёночными изменениями, но и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Воспалительные цитокины и продукты окислительного стресса повреждают эндотелий сосудов, усиливают атерогенез и ускоряют развитие артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Таким образом, МАЖБП следует рассматривать как системное заболевание, выходящее за пределы печени.

Важным подтверждением роли системных нарушений является выявленная корреляция между уровнем HbA1c, С-реактивного белка и степенью фиброза. Эти показатели могут быть использованы как маркеры для стратификации риска и мониторинга эффективности терапии.

Таким образом, метаболические и иммунные нарушения при МАЖБП образуют единую патогенетическую цепочку, где инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов и активация иммунных клеток приводят к прогрессированию воспаления и фиброза печени. Коррекция этих нарушений является важным направлением в комплексной терапии заболевания.

ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ МАЖБП: ОЖИРЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ.

3.1. Новые аспекты ведения пациентов с метаболически обусловленной жировой болезнью печени.

За последние четыре десятилетия представления о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) претерпели значительные изменения. Если в 1980-е годы данная патология рассматривалась как малоизученное состояние, гистологически сходное с алкогольной болезнью печени (АБП), то в настоящее время она признана одной из ведущих причин хронических заболеваний печени во всём мире [1, 2]. Первые публикации сопровождались скепсисом относительно самостоятельности НАЖБП как нозологической единицы. Однако в 1990-е годы было убедительно показано, что неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой прогрессирующую форму заболевания и может приводить к развитию фиброза и цирроза печени [3].

За последние десятилетия стало очевидно, что НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом и рассматривается как его печёночная манифестация. Наибольшая распространённость выявляется среди пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [4]. Сегодня НАСГ признан одной из значимых причин гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантации печени [5], а прогнозы указывают, что в ближайшие 20–30 лет НАЖБП может занять лидирующие позиции среди причин цирроза и печёночной недостаточности [6]. Несмотря на социальную и медицинскую значимость проблемы, до сих пор отсутствуют одобренные FDA или ЕМА терапевтические стандарты ведения пациентов с НАСГ [9], что подчеркивает необходимость поиска эффективных стратегий лечения.

В последние годы активно внедряется новая концепция — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). Этот термин отражает

более широкий спектр патологических процессов и признаёт гетерогенность заболевания, включая различные фенотипы, среди которых ожирение и инсулинорезистентность (ИР) являются наиболее распространёнными проявлениями.

Длительное наблюдение за пациентами показывает, что клиническое течение МАЖБП и скорость прогрессирования напрямую зависят от фенотипа. Такой подход открывает возможности для индивидуализации диагностики и терапии, позволяя учитывать метаболические, генетические и поведенческие факторы в разработке персонализированных программ лечения.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) представляет собой сложное многофакторное заболевание, характеризующееся накоплением липидов в гепатоцитах и сопровождающееся нарушением метаболических процессов. У части пациентов стеатоз печени остаётся относительно стабильным, но у значительной доли наблюдается прогрессирование до воспалительных изменений, развития фиброза и, в конечном счёте, цирроза или даже гепатоцеллюлярной карциномы. На сегодняшний день МАЖБП признана не только печёночной патологией, но и системным заболеванием, тесно ассоциированным с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Важным аспектом в изучении МАЖБП является учёт фенотипических особенностей пациентов. Современные исследования показывают, что наличие ожирения или выраженной инсулинорезистентности формирует различные клинические сценарии, определяющие течение заболевания и скорость его прогрессирования. Ожирение сопровождается хроническим воспалением жировой ткани, избыточным поступлением свободных жирных кислот в печень и развитием липотоксичности. Инсулинорезистентность, в свою очередь, ведёт к нарушению регуляции глюкозного и липидного обмена,

формированию гиперинсулинемии и повышенной нагрузке на β -клетки поджелудочной железы. Всё это усугубляет повреждение печени и способствует развитию фиброза.

Для изучения особенностей течения разных фенотипических вариантов МАЖБП было проведено 6-месячное наблюдательное исследование, включившее 200 пациентов с подтверждённым диагнозом. Участники были разделены на две группы: первая ($n=100$) включала пациентов с выраженным ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), вторая ($n=100$) – пациентов с выраженной инсулинорезистентностью (НОМА-IR $\geq 2,5$). Деление на группы осуществлялось на основании объективных лабораторных и антропометрических данных.

Для анализа использовались современные методы:

Лабораторные показатели: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), индекс НОМА-IR, липидный профиль (общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды).

Инструментальные методы: фибросканирование печени для оценки степени фиброза и стеатоза, ультразвуковая эластография для определения жёсткости печёночной ткани.

Функциональные показатели: динамика массы тела, окружность талии, артериальное давление.

Оценка качества жизни: стандартизированные опросники, включая SF-36, для определения влияния заболевания на физическую активность и психологическое состояние.

Наблюдение проводилось с регулярными контрольными визитами каждые 3 месяца. Такой дизайн позволил не только отследить лабораторные и инструментальные изменения, но и оценить долгосрочные тенденции, связанные с прогрессированием заболевания.

В течение 6 месяцев наблюдения выявлены значимые различия между группами. Пациенты с ожирением чаще демонстрировали положительную динамику массы тела при соблюдении рекомендаций по питанию и физической активности, однако у части больных сохранялся высокий уровень печёночных трансаминаз, что указывало на продолжающийся воспалительный процесс в печени. В группе с инсулинорезистентностью отмечалось меньшее снижение массы тела, но более выраженные изменения показателей углеводного обмена: рост уровня гликемии натощак, повышение HbA1c и усиление гиперинсулинемии.

Фибросканирование показало, что у пациентов с ожирением прогрессирование фиброза происходило медленнее, тогда как в группе с выраженной инсулинорезистентностью изменения в структуре печени были более выраженными. Это подтверждает ключевую роль нарушений инсулиновой чувствительности в формировании неблагоприятного прогноза при МАЖБП.

Полученные результаты демонстрируют, что выделение фенотипических вариантов заболевания имеет практическое значение. Такой подход позволяет дифференцировать пациентов по риску прогрессирования и индивидуализировать терапевтические стратегии. В случае пациентов с ожирением основной акцент делается на коррекцию массы тела, модификацию образа жизни и контроль липидного обмена. Для пациентов с инсулинорезистентностью важным направлением становится фармакологическая коррекция метаболических нарушений, использование препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, а также мониторинг гликемического профиля.

Таким образом, фенотипический анализ МАЖБП даёт возможность разработать персонализированные схемы ведения больных, что особенно важно в условиях высокой распространённости и значительного вклада заболевания в структуру хронических болезней печени. Продолжение

подобных исследований позволит уточнить роль различных факторов риска и разработать более эффективные подходы к терапии, направленные на замедление прогрессирования фиброза и улучшение качества жизни пациентов.

Таблица 4.

Биохимические показатели обследованных пациентов.

Показатель	Без фиброза (n=60)	Легкий фиброз (n=80)	Выраженный фиброз (n=60)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л	35,6±5,3	48,6±7,5***	64,7±10,1***
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	40,2±6,6	52,4±6,8***	70,4±8,9***
Соотношение АСТ/АЛТ	0,73±0,1	0,88±0,13***	0,88±0,13***
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	5,39±0,69	5,86±0,83***	6,46±0,8***
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	3,84±0,7	5,95±0,96***	6,93±1,21***
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), МЕ/л	26,6±4	45,6±7,6***	64,5±10,2***
Общий билирубин, мкмоль/л	12,9±2,2	16,6±2,4***	22,1±3,5***
Сывороточный альбумин, г/л	40,7±6,1	40,9±5,6	34,6±5,4***
Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)	254,5±37	201,7±26,4***	151±18,9***
Уровень ферритина, мкг/л	154,8±26,9	211,3±36,2***	306,9±50***

Примечание: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ – статистическая значимость по отношению к группе без фиброза.

В представленной таблице отражены биохимические показатели пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

(МАЗБП) в зависимости от стадии фиброза, что позволяет более детально оценить взаимосвязь между прогрессированием патологического процесса и изменениями в лабораторных параметрах.

Особое внимание заслуживают уровни печёночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), традиционно используемых как маркеры повреждения гепатоцитов. Анализ показал, что по мере нарастания степени фиброза их значения закономерно увеличиваются. Так, у пациентов без фиброза средний уровень АСТ составил $35,6 \pm 5,3$ МЕ/л, что соответствует допустимым колебаниям в пределах нормы. При лёгком фиброзе данный показатель возрастал до $48,6 \pm 7,5$ МЕ/л ($p < 0,001$), что отражает начальные признаки повреждения гепатоцеллюлярной ткани. У пациентов с выраженным фиброзом средний уровень АСТ достигал $64,7 \pm 10,1$ МЕ/л ($p < 0,001$), что указывает на активное вовлечение печёночных клеток в патологический процесс и развитие более выраженного воспалительного ответа.

Аналогичная динамика выявлена и для уровня АЛТ. В группе без фиброза средние значения фермента находились на уровне $40,2 \pm 6,6$ МЕ/л. При лёгком фиброзе наблюдалось повышение до $56,8 \pm 7,2$ МЕ/л ($p < 0,001$), а при выраженном — до $70,4 \pm 8,9$ МЕ/л ($p < 0,001$). Рост АЛТ отражает не только продолжающийся цитолиз гепатоцитов, но и активизацию воспалительных процессов в ткани печени.

Сравнительный анализ этих данных подчёркивает, что уже на ранних стадиях фиброза отмечаются отклонения биохимических показателей, которые прогрессивно усиливаются с углублением патологического процесса. Таким образом, мониторинг АСТ и АЛТ имеет важное клиническое значение для оценки степени тяжести заболевания, динамики его течения и эффективности проводимой терапии.

Полученные результаты подтверждают, что повышение уровней печёночных ферментов может служить надёжным индикатором

прогрессирования МАЖБП и использоваться для стратификации риска у данной категории пациентов.

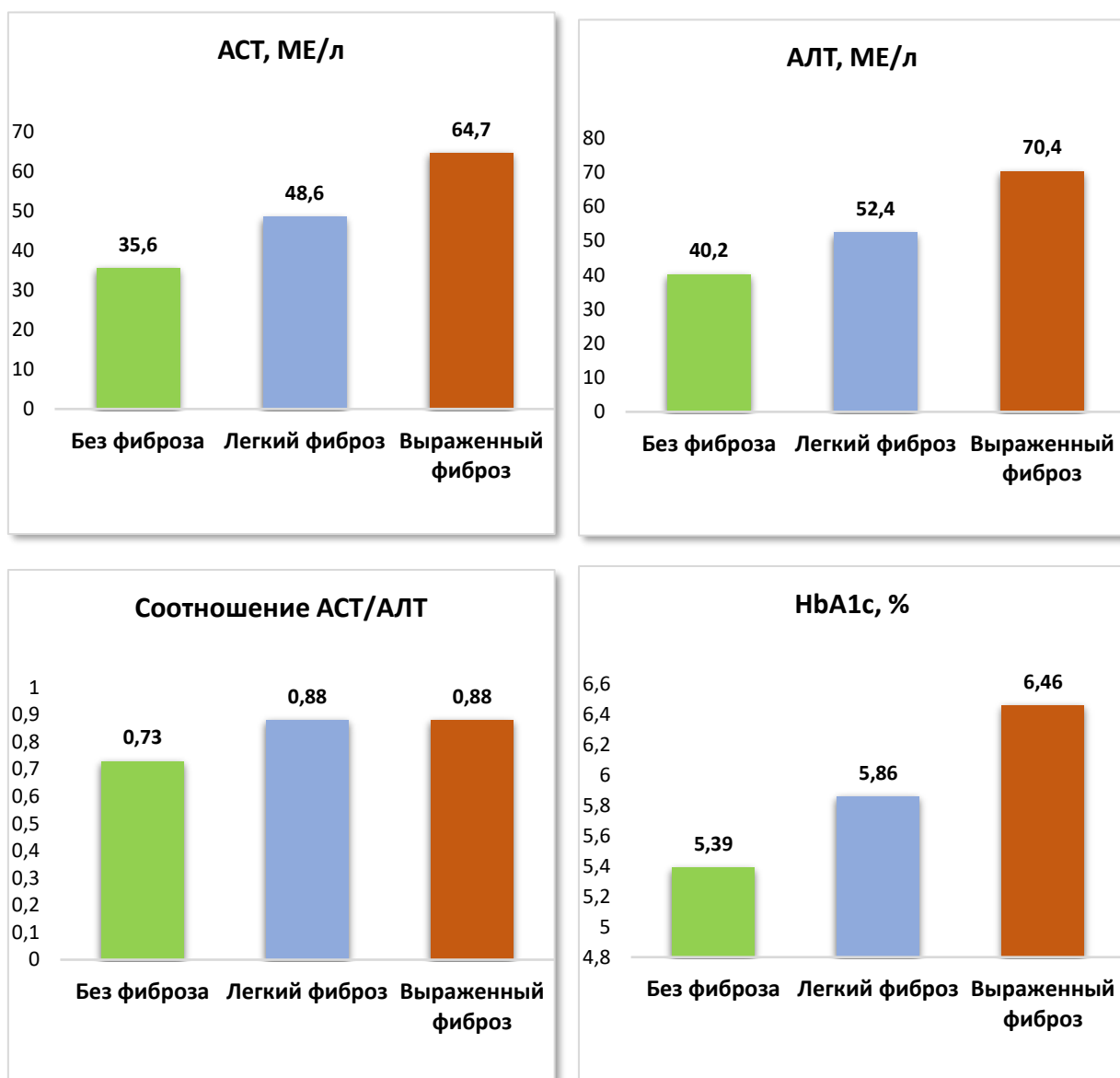


Рис.2 Биохимические показатели обследованных пациентов

Анализ биохимических показателей у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) показывает, что по мере прогрессирования фиброза происходят не только количественные изменения уровней трансаминаз, но и их соотношения, что имеет важное диагностическое значение.

Так, соотношение АСТ/АЛТ у пациентов без признаков фиброза составило $0,73 \pm 0,1$, что соответствует относительной сохранности

функционального состояния печени. В то же время при лёгком фиброзе данный показатель возрастал до $0,82 \pm 0,12$ ($p < 0,001$), а при выраженном фиброзе достигал $0,88 \pm 0,13$ ($p < 0,001$). Повышение соотношения АСТ/АЛТ традиционно рассматривается как один из индикаторов ухудшения состояния печени, отражающий более глубокие структурные и функциональные изменения. Накопленные данные указывают на то, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом именно относительные показатели трансаминаз могут более чувствительно отражать степень поражения печени, чем абсолютные значения ферментов.

Особое значение имеет и динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который является ключевым маркером длительного контроля гликемии. В группе пациентов без фиброза среднее значение HbA1c составило $5,39 \pm 0,69\%$, что соответствует уровню нормогликемии или предиабета. При лёгком фиброзе отмечалось повышение показателя до $5,92 \pm 0,74\%$ ($p < 0,001$), а у пациентов с выраженным фиброзом — до $6,46 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Данные результаты свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования МАЖБП ухудшается контроль углеводного обмена, что может быть связано с усугублением инсулинорезистентности и системного воспаления.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что повышение соотношения АСТ/АЛТ и уровня HbA1c тесно ассоциировано с нарастанием степени фиброза. Эти показатели могут использоваться как дополнительные неинвазивные маркеры для стратификации риска и оценки прогрессирования заболевания у пациентов с МАЖБП.

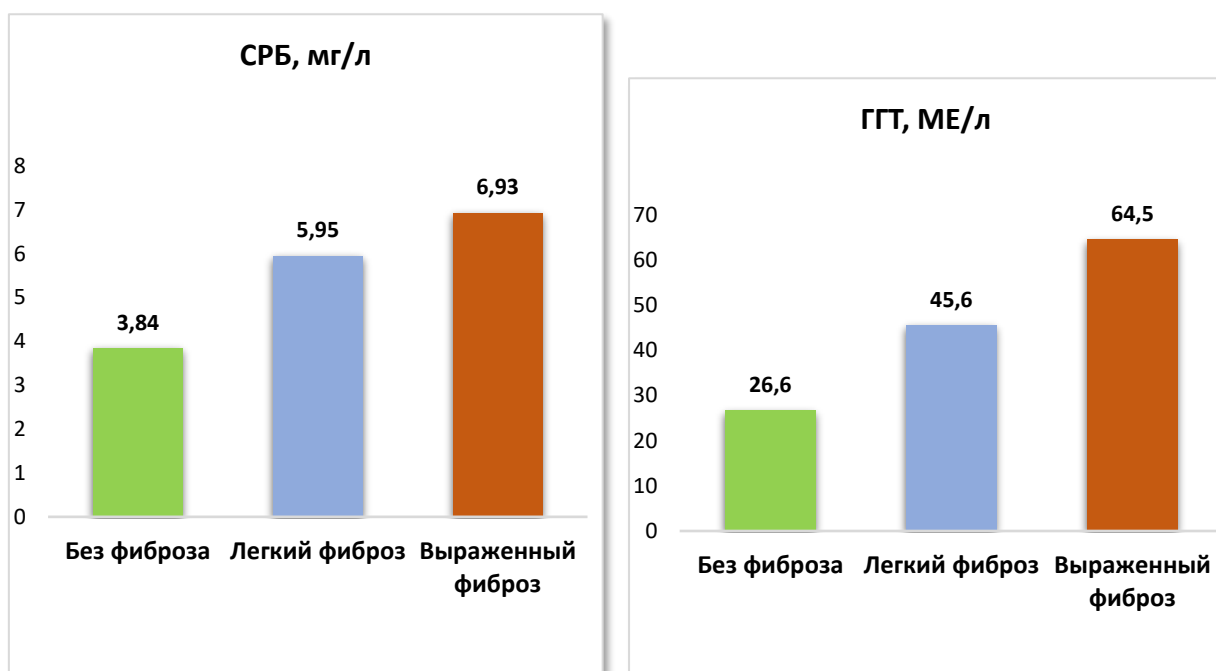


Рис.3 Биохимические показатели обследованных пациентов.

Анализ биохимических и гематологических показателей у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) показал чёткую зависимость большинства параметров от степени фиброзных изменений. Это подтверждает, что прогрессирование заболевания сопровождается системными метаболическими и воспалительными нарушениями, которые могут служить как диагностическими, так и прогностическими маркерами.

С-реактивный белок (CRP) выступает чувствительным индикатором системного воспаления. Его уровень значительно увеличивался по мере утяжеления процесса: от $3,84 \pm 0,7$ мг/л у пациентов без фиброза до $6,93 \pm 1,21$ мг/л при выраженном фиброзе ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что хроническое воспаление низкой активности играет ключевую роль в прогрессировании МАЗБП и тесно связано с формированием фиброза.

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) демонстрировала аналогичную динамику: её уровень возрастал от $26,6 \pm 4$ МЕ/л при отсутствии фиброза до $64,5 \pm 10,2$ МЕ/л при выраженном фиброзе ($p < 0,001$). Повышение ГГТ отражает

усиление оксидативного стресса и повреждение мембран гепатоцитов, а также нарушение детоксикационной функции печени.

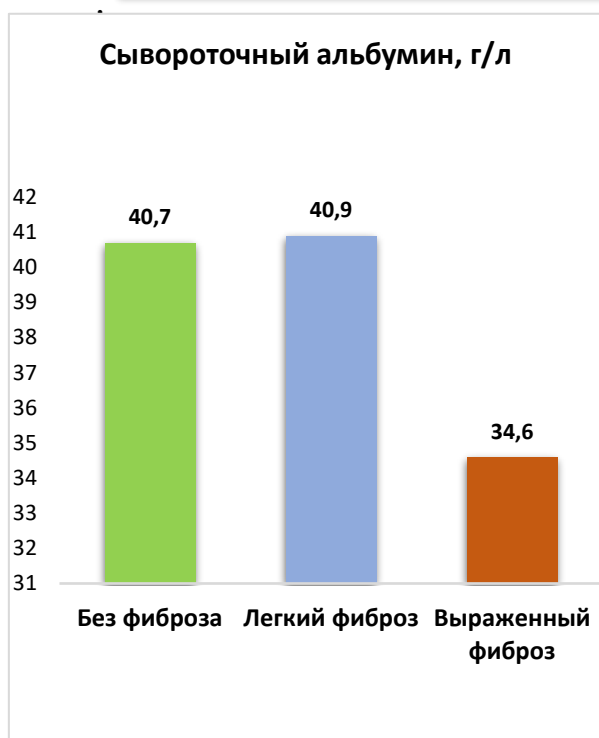
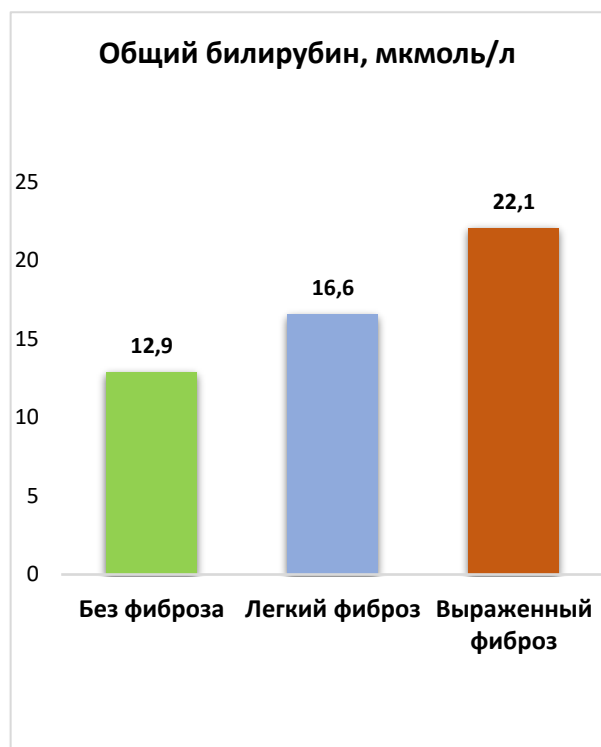
Общий билирубин также возрастал с прогрессированием болезни — от $12,9 \pm 2,2$ мкмоль/л до $22,1 \pm 3,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$), что свидетельствует о нарушении экскреторной функции печени и усугублении внутрипечёночного холестаза.

Сывороточный альбумин, напротив, снижался по мере развития фиброза: от $42,1 \pm 3,8$ г/л при отсутствии фиброза до $34,6 \pm 5,4$ г/л при тяжёлых стадиях ($p < 0,001$). Это отражает декомпенсацию белково-синтетической функции печени, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Снижение числа тромбоцитов — ещё один показатель, коррелирующий со степенью фиброза. У пациентов без фиброза их количество составляло $254,5 \pm 37 \times 10^9$ /л, тогда как при выраженном фиброзе оно снижалось до $151 \pm 18,9 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$), что связано с развитием портальной гипертензии и гиперспленизма.

Значительное повышение уровня ферритина (с $154,8 \pm 26,9$ до $306,9 \pm 50$ мкг/л; $p < 0,001$) подтверждает не только активацию воспалительных процессов, но и возможное накопление железа в гепатоцитах, что усугубляет окислительный стресс и повреждение клеток печени.

Таким образом, комплексное изучение данных биохимических и гематологических показателей позволяет более точно оценить стадию заболевания, выделить пациентов с высоким риском прогрессирования и сформировать индивидуальные подходы к лечению.



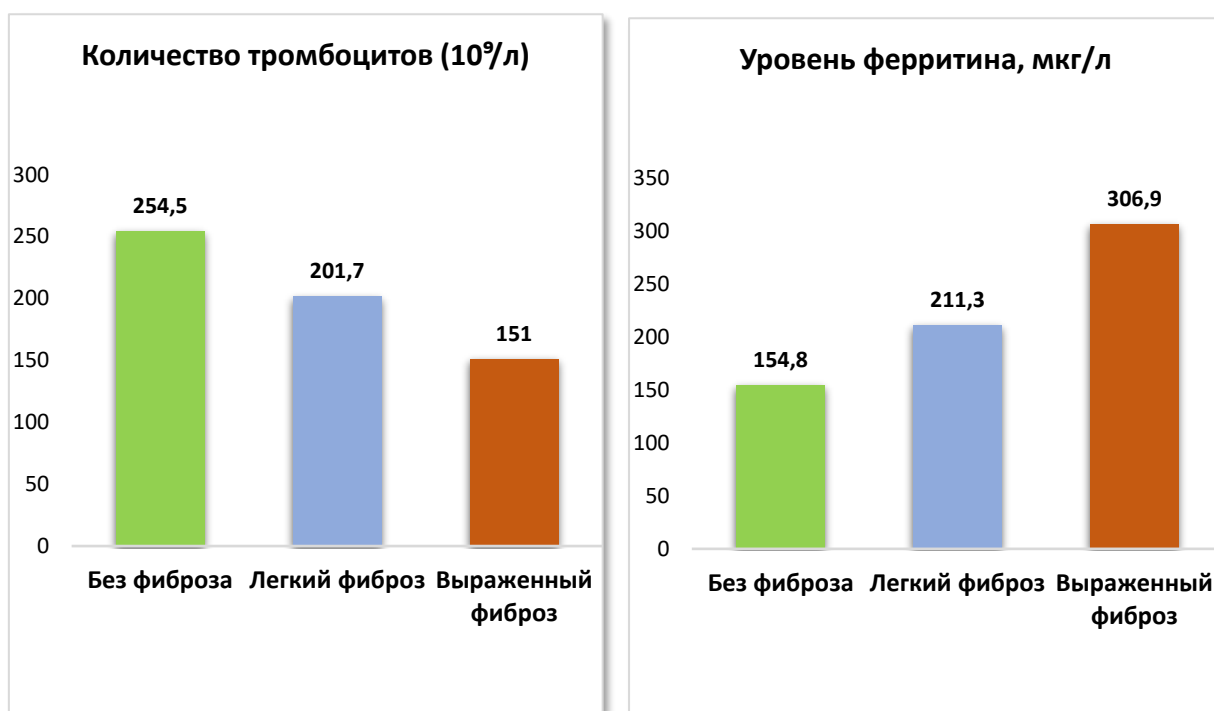


Рис. 4. Биохимические показатели обследованных пациентов.

В целом, представленные данные демонстрируют значительные изменения биохимических показателей в зависимости от степени фиброза, что отражает как нарушение функций печени, так и системные метаболические и воспалительные изменения.

Таблица 5
Сравнительный анализ антропометрических показателей у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью.

	С ожирением(n=107)		С инсулинорезистентностью (n=93)	
	Муж(n=60)	Жен(n=60)	Муж(n=60)	Жен(n=60)
ИМТ	38,3±4,1	39,1±4,4	25,3±2***	24,8±1,7***
ОТ	157,1±30,7	158,7±32,4	73,4±7,9***	75,2±8,1***
ОБ	112,76±28,83	143,71±31,84	86,85±13,36***	104,71±15,18***

ОТ/ОБ	1,42±0,18	1,12±0,15	0,86±0,1***	0,72±0,06***
-------	-----------	-----------	-------------	--------------

*Примечание: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ – статистическая значимость по отношению к группе с ожирением.*

Сравнительный анализ антропометрических показателей у пациентов с ожирением и выраженной инсулинорезистентностью показал наличие значимых различий между группами. У пациентов с ожирением отмечаются значительно более высокие значения индекса массы тела, окружности талии и бедер, а также соотношения талия/бедро, что указывает на выраженное висцеральное ожирение и высокий риск кардиометаболических осложнений.

В группе с инсулинорезистентностью изменения антропометрических параметров выражены в меньшей степени, однако они сопровождаются значительными метаболическими нарушениями, отражающими скрытую патологическую нагрузку. Полученные данные подчеркивают, что ожирение и инсулинорезистентность представляют собой разные фенотипические варианты МАЖБП, требующие индивидуализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике осложнений.

3.2. Сравнительная характеристика антропометрических показателей у пациентов с ожирением и выраженной инсулинорезистентностью при МАЖБП.

Сравнительный анализ антропометрических параметров у пациентов с ожирением и выраженной инсулинорезистентностью выявил существенные межгрупповые различия, подтверждающие разный вклад этих состояний в развитие метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП).

Прежде всего, индекс массы тела (ИМТ) оказался значительно выше в группе пациентов с ожирением по сравнению с больными с инсулинорезистентностью. У мужчин с ожирением средний ИМТ составил $38,3 \pm 4,1$ кг/м², у женщин — $39,1 \pm 4,4$ кг/м², что указывает на выраженный

избыток массы тела. В то же время у мужчин с инсулинорезистентностью ИМТ был значительно ниже — $25,3 \pm 2$ кг/м², а у женщин — $24,8 \pm 1,7$ кг/м² ($p < 0,001$). Эти результаты подчеркивают, что для группы с инсулинорезистентностью характерен не столь выраженный избыточный вес, но при этом сохраняется высокий риск метаболических нарушений.

Обхват талии (ОТ), отражающий степень висцерального ожирения, также показал существенные различия. У мужчин с ожирением он составил $157,1 \pm 30,7$ см, у женщин — $158,7 \pm 32,4$ см, что значительно превышает аналогичные показатели в группе с инсулинорезистентностью ($73,4 \pm 7,9$ см у мужчин и $75,2 \pm 8,1$ см у женщин, $p < 0,001$). Таким образом, именно пациенты с ожирением имеют выраженные признаки абдоминального типа ожирения, тесно связанного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Показатели обхвата бедер также различались между группами. У мужчин с ожирением он составил $112,76 \pm 28,83$ см, у женщин — $143,71 \pm 31,84$ см, что существенно выше, чем у пациентов с инсулинорезистентностью ($86,85 \pm 13,36$ см и $104,71 \pm 15,18$ см соответственно, $p < 0,001$).

Особое значение имеет соотношение талии к бедрам (ОТ/ОБ), являющееся интегральным показателем распределения жировой ткани. У мужчин с ожирением данный коэффициент достигал $1,42 \pm 0,18$, а у женщин — $1,12 \pm 0,15$, что указывает на ярко выраженный абдоминальный тип ожирения. В группе пациентов с инсулинорезистентностью значения были существенно ниже: $0,86 \pm 0,1$ у мужчин и $0,72 \pm 0,06$ у женщин ($p < 0,001$).

Таким образом, антропометрические показатели демонстрируют, что пациенты с ожирением имеют более выраженные проявления абдоминального ожирения, тогда как у пациентов с инсулинорезистентностью жировая ткань распределена менее агрессивно, хотя именно метаболические нарушения определяют высокий риск прогрессирования МАЖБП.

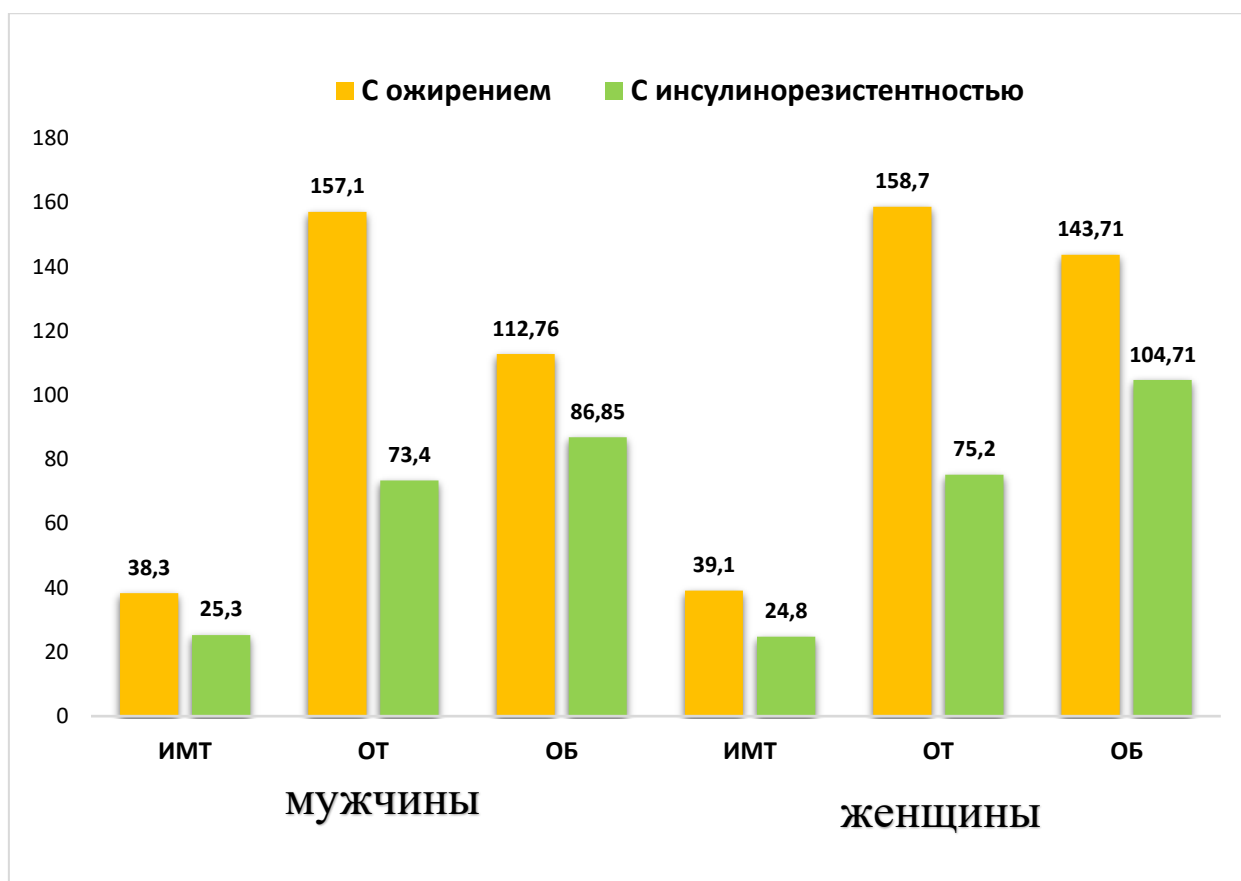


Рис.5 Представление антропометрических различий у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью в зависимости от пола

Результаты анализа антропометрических данных убедительно продемонстрировали, что у пациентов с ожирением наблюдаются более выраженные изменения в массе тела и распределении жировой ткани по сравнению с пациентами, имеющими инсулинорезистентность. Существенно более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), а также повышенное соотношение ОТ/ОБ в группе с ожирением свидетельствуют о значительном риске развития кардиометаболических осложнений и более агрессивном течении метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). В то же время у пациентов с инсулинорезистентностью данные изменения выражены менее значительно, однако это не снижает их клинической значимости, так как именно ИР выступает одним из ключевых патогенетических факторов прогрессирования заболевания.

Таким образом, результаты подтверждают необходимость более глубокого изучения фенотипических особенностей пациентов с МАЖБП. Очевидно, что ожирение и инсулинорезистентность представляют собой различные клинико-метаболические профили, которые вносят разный вклад в патогенез заболевания. Это диктует потребность в дифференцированных стратегиях ведения таких больных, учитывающих как антропометрические, так и метаболические характеристики.

На первом этапе исследования была проведена оценка клинических и антропометрических параметров пациентов с МАЖБП. В таблице 5.1 приведены обобщённые данные группы пациентов с выраженной инсулинорезистентностью (n=93). Представленные показатели отражают наличие значимых метаболических нарушений, включая дисбаланс углеводного и липидного обмена, что подтверждает необходимость индивидуализации терапевтических подходов.

Следующим шагом исследования стал сравнительный анализ биохимических показателей в двух ключевых подгруппах пациентов — с ожирением (n=107) и с инсулинорезистентностью (n=93). Эти данные обобщены в таблице 5.2 и позволяют выявить различия в лабораторных профилях между группами, а также оценить характер влияния каждого фенотипического варианта на клиническое течение МАЖБП.

Таблица 6.

Антропометрические показатели общей группы пациентов с инсулинорезистентностью.

	Общая группа с инсулинорезистентностью (n=93)
ИМТ	25,1±1,9
ОТ	74,2±8

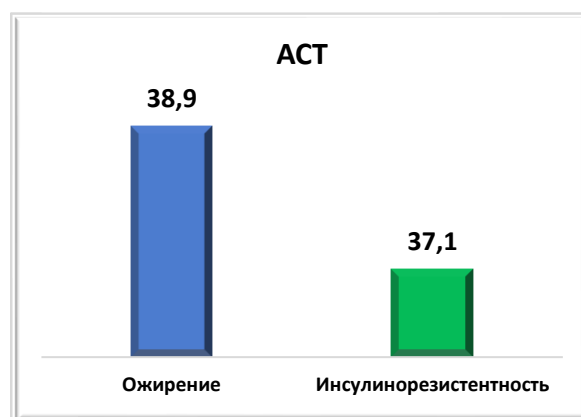
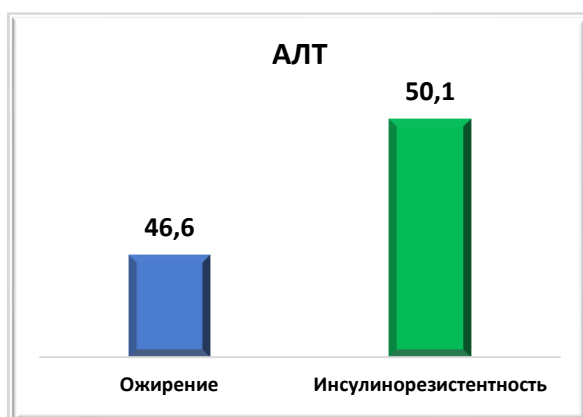
ОБ	94,72±16,69
ОТ/ОБ	0,8±0,11

Таблица 7.

Биохимические показатели у пациентов с ожирением (n=107) и инсулинорезистентностью (n=93)

	Ожирение (n=107)	Инсулинорезистентность (n=93)
АЛТ	46,6±9,5	50,1±10**
АСТ	38,9±7,9	37,1±7,5
НОМА-IR	4,84±0,91	5,06±1,17
показ жесткости	8,16±1,71	8,75±1,72**
ОХ	5,91±1,13	5,58±1,05*
Триглицериды	2,42±0,59	2,45±0,53
ФЗ	58±11,7	59,9±11,8
ПЗ	60,6±12	62,9±11,1*

Примечание: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ – статистическая значимость по отношению к группе с ожирением.



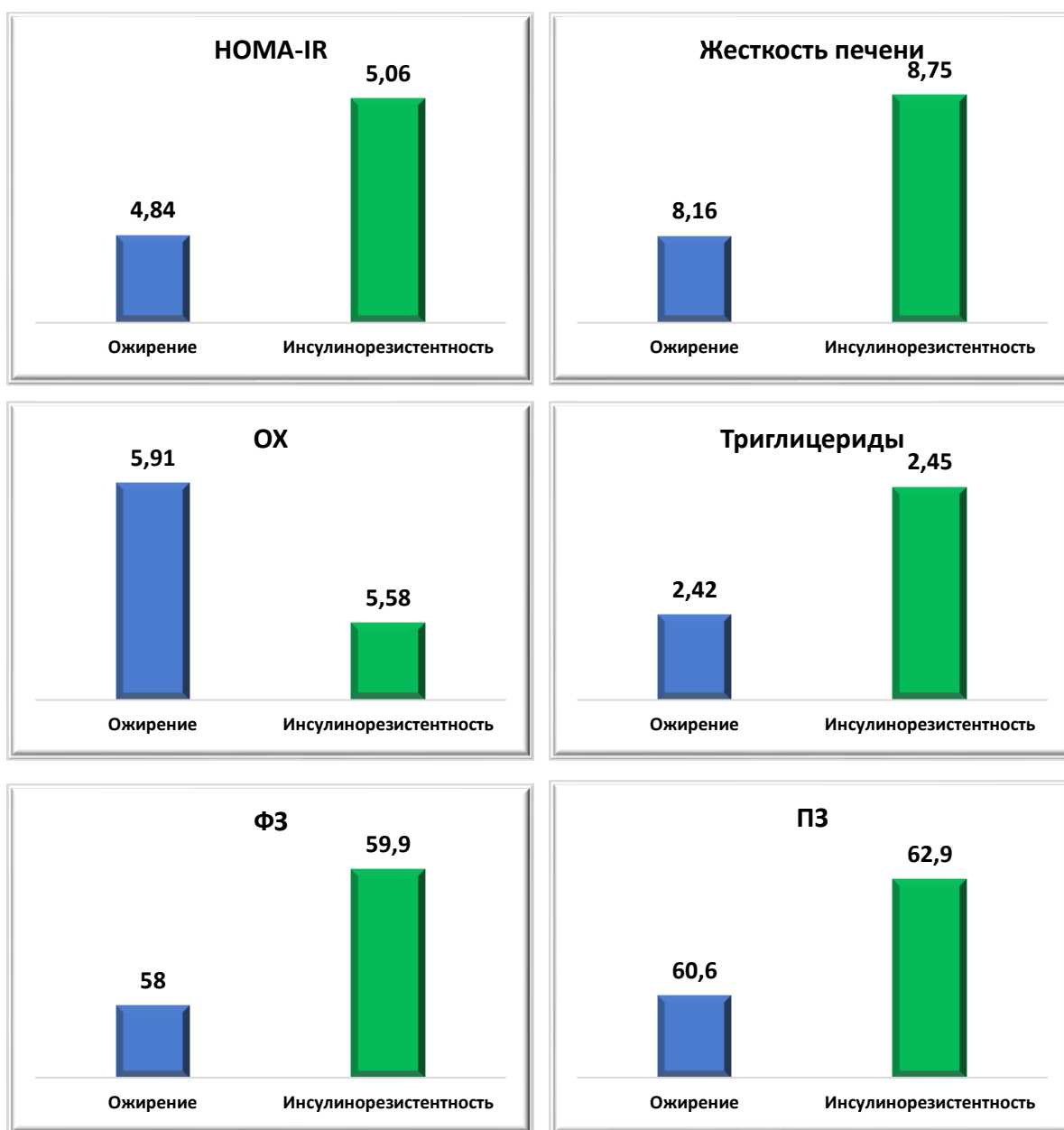


Рис. 7. Биохимические показатели у пациентов с ожирением (n=107) и инсулинорезистентностью (n=93).

Для изучения эффективности терапии у пациентов с различными фенотипическими проявлениями МАЖБП были применены два терапевтических подхода:

1. Стандартная терапия:

- Применение метформина в дозировке 500–850 мг дважды в день в течение 6 месяцев.

- Основной целью было улучшение метаболического статуса и снижение уровня сахара в крови.

2. Комбинированная терапия:

- Включала метформин (500–850 мг дважды в день) и эмпаглифлозин (ингибитор SGLT2) в дозировке 10 мг ежедневно.
- Основная задача комбинированного подхода заключалась в снижении уровня инсулинорезистентности, стеатоза и воспаления, а также улучшении кардиометаболических показателей.

Для изучения эффективности различных подходов проведен анализ данных группы контроля (n=39) и группы комбинированной терапии (n=54). Антропометрические показатели до и после лечения представлены в таблице

В группе с инсулинорезистентностью наблюдаются более высокие уровни АЛТ и жесткости печени, что свидетельствует о большем уровне воспалительных изменений и фиброза. Это подчеркивает необходимость таргетированной терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности.

Для изучения эффективности различных подходов проведен анализ данных группы контроля (n=39) и группы комбинированной терапии (n=54). Антропометрические показатели до и после лечения представлены в таблице 8 и рис 7.

Таблица 8.

Динамика показателей у пациентов контрольной группы и при комбинированной терапии

	Группа контроля (n=39)	Комбинированная терапия (n=54)
--	------------------------	--------------------------------

	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИМТ	24,6±2	22,9±1,9 ^{^^^}	25,4±1,7	22,3±1,7 ^{^^^}
ОТ	74,3±7,4	69,2±7,1 ^{^^}	74,1±8,4	65,5±7,8* ^{^^^}
ОБ	93,33±14,9	86,88±14,01 [^]	95,72±17,94	85,48±16,23 ^{^^^}
ОТ/ОБ	0,81±0,11	0,8±0,11	0,79±0,1	0,78±0,12

Примечание: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ – статистическая значимость по отношению к группе с традиционным лечением, ^ $P<0.05$, ^^ $P<0.01$, ^^^ $P<0.001$ – статистическая значимость по отношению к соответствующей группе до лечения.

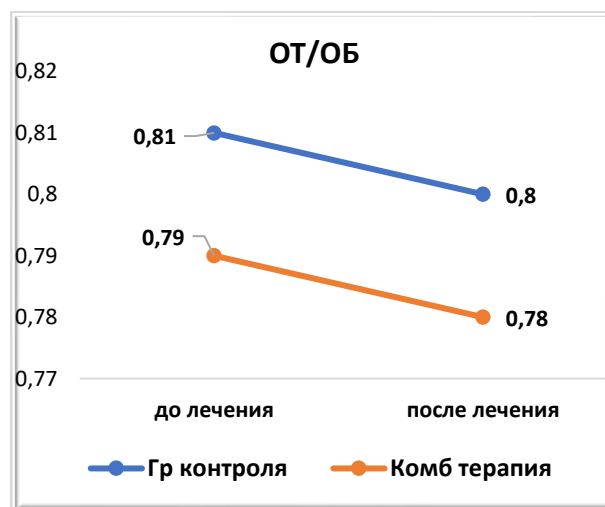
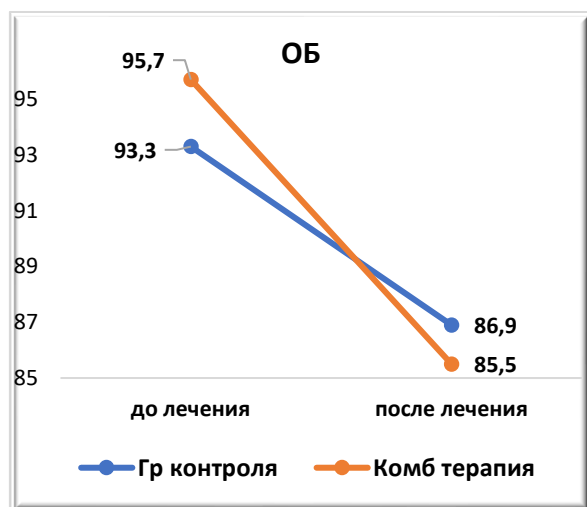
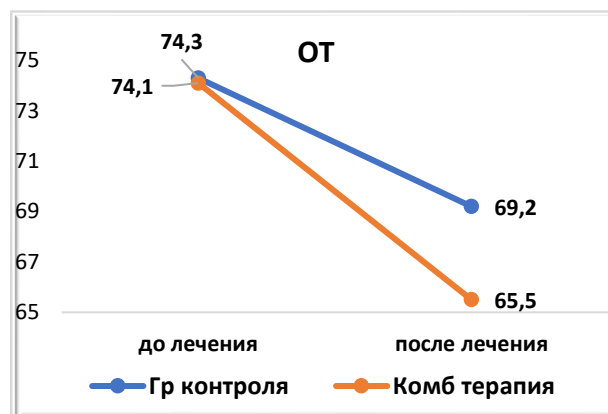
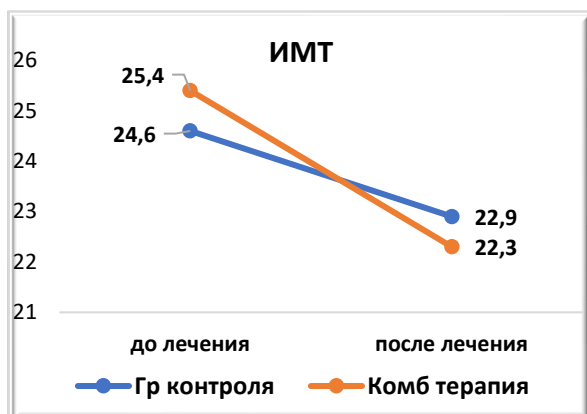


Рис. 8. Изменения антропометрических показателей до и после лечения в контрольной группе и при комбинированной терапии.

Результаты исследования демонстрируют, что применение комбинированной терапии у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) обеспечивает выраженное улучшение антропометрических показателей, в частности снижение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Эти изменения имеют принципиальное значение, поскольку отражают не только уменьшение общей массы тела, но и снижение висцерального жира, который является ключевым фактором риска прогрессирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно данным таблицы 8, динамика ИМТ в обеих исследуемых группах оказалась положительной. В группе контроля снижение ИМТ составило с $24,6 \pm 2$ до $22,9 \pm 1,9$ ($P < 0,001$), что объясняется включением в терапевтическую программу мероприятий по коррекции питания и повышению физической активности. В группе комбинированной терапии, где пациенты получали метформин совместно с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозином), снижение ИМТ оказалось более выраженным — с $25,4 \pm 1,7$ до $22,3 \pm 1,7$ ($P < 0,001$). Этот факт подтверждает дополнительные метаболические преимущества комбинированного подхода, которые реализуются через усиление глюкозурии, улучшение энергетического обмена и снижение инсулинорезистентности.

Анализ изменения окружности талии показал аналогичную закономерность. В группе контроля ОТ уменьшилась с $74,3 \pm 7,4$ до $69,2 \pm 7,1$ ($P < 0,01$), тогда как в группе комбинированной терапии динамика была более выраженной: с $74,1 \pm 8,4$ до $65,5 \pm 7,8$ ($P < 0,001$). Это особенно важно, так как снижение висцерального жира напрямую связано с уменьшением риска кардиометаболических осложнений, включая атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и артериальную гипертензию.

Таким образом, проведённый анализ подтверждает, что комбинированная терапия с включением эмпаглифлозина обеспечивает более выраженное улучшение антропометрических показателей по сравнению со стандартным лечением. Данный подход можно рассматривать как перспективное направление в комплексной терапии МАЖБП, особенно у пациентов с выраженными метаболическими нарушениями.

Результаты исследования демонстрируют, что применение комбинированной терапии у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) обеспечивает выраженное улучшение антропометрических показателей, в частности снижение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Эти изменения имеют принципиальное значение, поскольку отражают не только уменьшение общей массы тела, но и снижение висцерального жира, который является ключевым фактором риска прогрессирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно данным таблицы 8, динамика ИМТ в обеих исследуемых группах оказалась положительной. В группе контроля снижение ИМТ составило с $24,6 \pm 2$ до $22,9 \pm 1,9$ ($P < 0,001$), что объясняется включением в терапевтическую программу мероприятий по коррекции питания и повышению физической активности. В группе комбинированной терапии, где пациенты получали метформин совместно с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозином), снижение ИМТ оказалось более выраженным — с $25,4 \pm 1,7$ до $22,3 \pm 1,7$ ($P < 0,001$). Этот факт подтверждает дополнительные метаболические преимущества комбинированного подхода, которые реализуются через усиление глюкозурии, улучшение энергетического обмена и снижение инсулинорезистентности.

Анализ изменения окружности талии показал аналогичную закономерность. В группе контроля ОТ уменьшилась с $74,3 \pm 7,4$ до $69,2 \pm 7,1$ ($P < 0,01$), тогда как в группе комбинированной терапии динамика была более

выраженной: с $74,1 \pm 8,4$ до $65,5 \pm 7,8$ ($P < 0,001$). Это особенно важно, так как снижение висцерального жира напрямую связано с уменьшением риска кардиометаболических осложнений, включая атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и артериальную гипертензию.

Таким образом, проведённый анализ подтверждает, что комбинированная терапия с включением эмпаглифлозина обеспечивает более выраженное улучшение антропометрических показателей по сравнению со стандартным лечением. Данный подход можно рассматривать как перспективное направление в комплексной терапии МАЖБП, особенно у пациентов с выраженными метаболическими нарушениями.

Выраженное снижение ИМТ, окружности талии (ОТ) и окружности бёдер (ОБ) в группе комбинированной терапии наглядно демонстрирует перспективность этого подхода для лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП). Такие результаты указывают на то, что комбинированное воздействие на углеводный и липидный обмен способствует не только уменьшению массы тела, но и снижению висцерального жира, который играет ключевую роль в прогрессировании фиброза печени. Это создаёт предпосылки для проведения более масштабных исследований, направленных на изучение долгосрочных эффектов подобной терапии, её вклада в профилактику осложнений и улучшение качества жизни пациентов.

Особое внимание заслуживают изменения биохимических показателей, которые отражают состояние печени и метаболического обмена. Результаты продемонстрировали, что комбинированная терапия, включающая метформин и эмпаглифлозин, способствует более выраженному снижению уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), индекса НОМА-IR и показателей жёсткости печени, чем стандартное лечение. Так, в контрольной группе АЛТ снизился с $51,6 \pm 10,2$ до $47,1 \pm 9,5$ ($P < 0,05$), тогда как в группе комбинированной терапии уровень уменьшился с $49,1 \pm 9,8$ до $43,9 \pm 8,4$ ($P < 0,01$). Эти данные указывают

на уменьшение воспалительного процесса и гепатоцеллюлярного повреждения.

Не менее значимые изменения затронули показатели инсулинорезистентности. В группе комбинированной терапии НОМА-IR снизился почти на 25% по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину. Данный результат особенно важен для пациентов с выраженной ИР, у которых именно этот механизм лежит в основе прогрессирования жировой болезни печени.

Результаты 6-месячного наблюдения позволили выявить различия между фенотипами пациентов. У больных с ожирением преобладал более выраженный эффект в снижении массы тела и улучшении липидного профиля, тогда как у пациентов с инсулинорезистентностью на первый план выходили изменения, связанные с нормализацией углеводного обмена и уменьшением НОМА-IR. Такой фенотипически зависимый ответ подтверждает необходимость индивидуализированного подбора терапии.

Таким образом, данные исследования подчеркивают, что комбинированная терапия при МАЖБП является эффективным инструментом как для коррекции массы тела и висцерального ожирения, так и для улучшения функционального состояния печени. Включение таких препаратов в стандартные протоколы ведения пациентов позволит значительно повысить эффективность лечения и снизить риск прогрессирования заболевания.

Таблица 9.

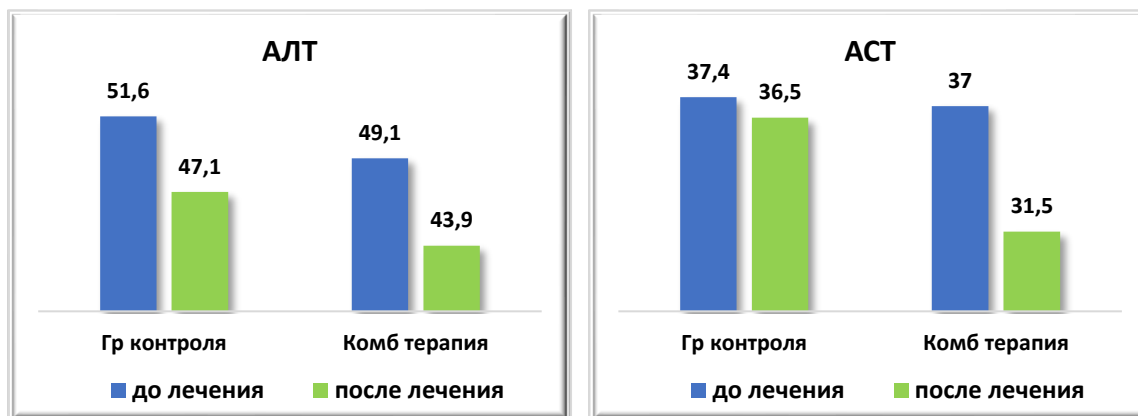
Биохимические показатели у пациентов группы контроля и группы комбинированной терапии до и после лечения

	Группа контроля (n=39)		Комбинированная терапия (n=54)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения

АЛТ	51,6±10,2	47,1±9,5 [^]	49,1±9,8	43,9±8,4 ^{*^^}
АСТ	37,4±7,9	36,5±6,1	37±7,3	31,5±6,4 ^{***^^^}
НОМА-IR	4,85±1,05	4,74±0,97	5,21±1,24	4,13±0,74 ^{**^^^}
показ жесткости печени	8,66±1,56	8,05±1,41 [^]	8,83±1,83	7,24±1,61 ^{**^^^}
ОХ	5,68±1,02	5,65±1,06	5,52±1,08	5,2±1,01 [*]
Триг	2,44±0,57	2,36±0,44	2,45±0,5	2,11±0,38 ^{**^^^}
ФЗ	61,6±10	57,2±15,1	58,7±12,8	53,5±11,6 [^]
ПЗ	66,3±10,1	58,6±10,8 ^{^^}	60,5±11,3 ^{**}	53,7±10,6 ^{*^^}

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе с традиционным лечением, [^] P<0.05, ^{^^} P<0.01, ^{^^^} P<0.001 – статистическая значимость по отношению к соответствующей группе до лечения.

Значительное снижение уровня АЛТ в группе комбинированной терапии можно связать с улучшением состояния печени за счет уменьшения воспаления и стеатоза, что подтверждается механизмом действия эмпаглифлозина и его влиянием на снижение оксидативного стресса.



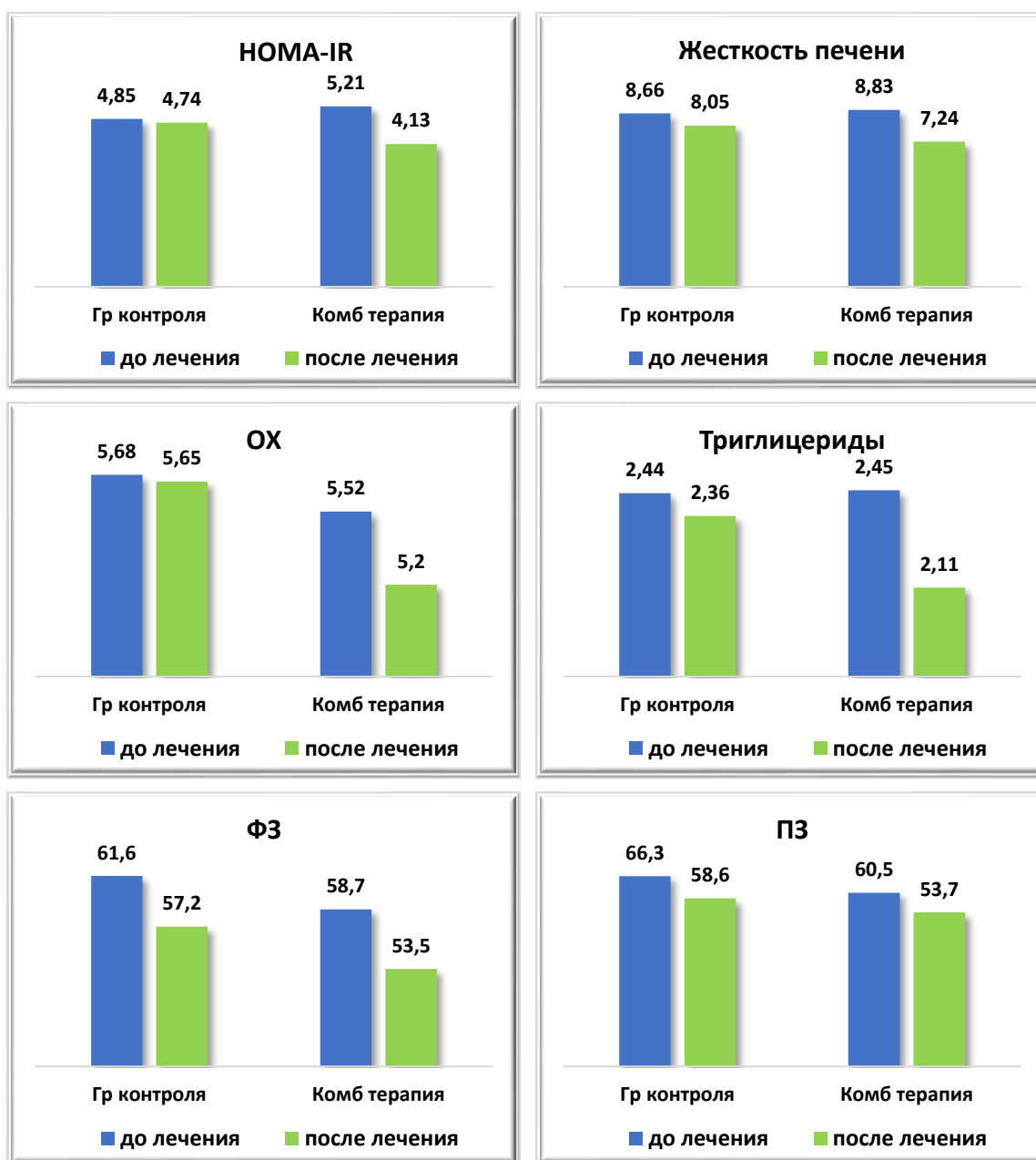


Рис. 9. Изменения антропометрических показателей до и после лечения в контрольной группе и при комбинированной терапии.

Изменения уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) являются важным индикатором состояния печени и отражают как степень повреждения гепатоцитов, так и эффективность проводимой терапии. В группе контроля динамика оказалась минимальной: снижение с $37,4 \pm 7,9$ до $36,5 \pm 6,1$ МЕ/л, что не имеет клинической значимости. Напротив, в группе комбинированной терапии наблюдалось достоверное уменьшение уровня АСТ с $37 \pm 7,3$ до

31,5±6,4 МЕ/л ($P<0,001$). Такой результат указывает на выраженное снижение цитолиза печёчных клеток, что может быть связано с уменьшением воспалительной активности и улучшением регенераторного потенциала печени под влиянием комбинированного лечения. Данный эффект особенно значим у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), где хроническое воспаление играет ключевую роль в прогрессировании фиброза.

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) является критически важным параметром для оценки метаболического статуса. В контрольной группе его снижение с 4,85±1,05 до 4,74±0,97 оказалось статистически незначимым, что свидетельствует о низкой эффективности стандартного подхода. Однако в группе комбинированной терапии наблюдалось выраженное уменьшение НОМА-IR с 5,21±1,24 до 4,13±0,74 ($P<0,01$). Это подтверждает улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и снижение гиперинсулинемии. Такой результат можно объяснить синергическим эффектом метформина, снижающего печёчный глюконеогенез, и эмпаглифлозина, обеспечивающего глюкозурию и тем самым уменьшающего нагрузку на β -клетки поджелудочной железы.

Жёсткость печени, определяемая методами эластографии, отражает степень фиброзных изменений и является надёжным инструментом динамического наблюдения. В контрольной группе снижение оказалось незначительным: с 8,66±1,56 до 8,05±1,41 кПа ($P<0,05$), что свидетельствует о медленной положительной динамике. В группе комбинированной терапии этот показатель уменьшился с 8,83±1,83 до 7,24±1,61 кПа ($P<0,01$), что указывает на реальное замедление или даже частичное обратное развитие фибротических процессов. Это особенно важно, поскольку фиброз печени является прогностическим фактором тяжести заболевания и определяет риск цирроза и его осложнений.

Таким образом, результаты анализа убедительно демонстрируют, что комбинированная терапия оказывает многоплановый положительный эффект: снижает цитолитическую активность печени (по данным АСТ и АЛТ), улучшает чувствительность тканей к инсулину (по индексу HOMA-IR) и уменьшает выраженность фиброза (по данным эластографии). Такой подход можно рассматривать как перспективное направление комплексного лечения МАЖБП, особенно у пациентов с сочетанием ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа.

3.3. Антифибротическое действие комбинированной терапии при МАЖБП.

Более выраженное снижение жёсткости печени в группе комбинированной терапии может быть объяснено антифибротическим действием, которое реализуется через уменьшение воспалительной активности, снижение оксидативного стресса и улучшение метаболического контроля. Эти механизмы создают предпосылки для частичной регрессии фиброза и стабилизации функционального состояния печени, что особенно важно для пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП).

Уровень общего холестерина (ОХ) в контрольной группе снизился незначительно: с $5,68 \pm 1,02$ до $5,65 \pm 1,06$ ммоль/л, что не имеет клинической значимости. В то же время в группе комбинированной терапии наблюдалось более выраженное снижение — с $5,52 \pm 1,08$ до $5,2 \pm 1,01$ ммоль/л ($P < 0,05$). Этот результат демонстрирует, что комбинированный подход способствует более эффективной коррекции липидного обмена, что в перспективе снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Уровень триглицеридов (ТГ) также показал положительную динамику. В контрольной группе их снижение оказалось умеренным, тогда как в группе комбинированной терапии результат был статистически значимым — с $2,45 \pm 0,5$ до $2,11 \pm 0,38$ ммоль/л ($P < 0,01$). Это отражает не только улучшение

липидного профиля, но и снижение висцерального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений.

Особый интерес представляют изменения показателей ФЗ и ПЗ, которые характеризуют распределение жировых отложений и метаболическую активность жировой ткани. В контрольной группе ФЗ снизилась с $61,6 \pm 10$ до $57,2 \pm 15,1$, а ПЗ — с $66,3 \pm 10,1$ до $58,6 \pm 10,8$ ($P < 0,01$). В группе комбинированной терапии динамика была ещё более выраженной: ФЗ снизилась с $58,7 \pm 12,8$ до $53,5 \pm 11,6$, а ПЗ — с $60,5 \pm 11,3$ до $53,7 \pm 10,6$ ($P < 0,05$). Эти данные показывают, что комбинированная терапия более эффективно влияет на жировой обмен, уменьшая патологическое накопление жира в печени и в висцеральных депо.

Обобщая результаты, можно выделить несколько ключевых эффектов комбинированной терапии:

- уменьшение повреждения печени за счёт снижения воспаления и выраженности фиброза;

- улучшение липидного обмена, что подтверждается динамикой общего холестерина и триглицеридов;

- снижение инсулинорезистентности и улучшение энергетического баланса;

- уменьшение патологического распределения жировых отложений, что снижает риск кардиометаболических осложнений.

Таким образом, полученные данные убедительно подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии с использованием эмпаглифлозина. Улучшение биохимических показателей, динамика жирового обмена и уменьшение выраженности фиброза позволяют рассматривать данный подход как перспективное направление для долгосрочного ведения пациентов с МАЖБП. Эти результаты также указывают на необходимость проведения расширенных клинических исследований для оценки отдалённых исходов и выработки чётких стандартов терапии.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием метаболических, воспалительных и сосудистых нарушений. Современные исследования подтверждают, что ключевым звеном патогенеза является сочетание дисбаланса липидного и углеводного обмена с активацией системного воспаления, что в итоге приводит к повреждению гепатоцитов и формированию фиброза печени.

Проведённый анализ позволил установить ряд значимых корреляционных связей, отражающих взаимозависимость структурно-функциональных изменений печени и основных метаболических параметров. Одним из наиболее важных биохимических индикаторов выступает уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Данный показатель продемонстрировал умеренную положительную корреляцию с выраженностью фиброза печени ($r=0,4-0,6$; $p<0,001$), что подтверждает роль некротически-воспалительных процессов в повреждении паренхимы и нарастании соединительнотканых изменений. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровень которой также возрастает по мере прогрессирования заболевания. Это подчёркивает диагностическую ценность трансаминаз не только для оценки степени поражения печени, но и для мониторинга эффективности терапевтических вмешательств.

Наряду с биохимическими маркерами значительное внимание уделяется антропометрическим характеристикам. Индекс массы тела (ИМТ) оказался тесно связан с параметрами фиброэластографии: у пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) выявлена умеренная корреляция с показателями жёсткости печени ($r\approx 0,5$; $p<0,01$). Это указывает на то, что висцеральное ожирение играет ведущую роль в активации фиброгенеза, что, в свою очередь, связано с

повышенной липотоксичностью, накоплением свободных жирных кислот и стимуляцией провоспалительных цитокинов.

Таким образом, совокупность данных подтверждает, что как биохимические показатели (АЛТ, АСТ), так и антропометрические характеристики (ИМТ и окружность талии) могут использоваться в качестве надёжных предикторов прогрессирования МАЖБП. Их регулярная оценка позволяет проводить стратификацию риска и вырабатывать индивидуализированные стратегии ведения пациентов, направленные на раннюю коррекцию метаболических нарушений и замедление процессов фиброобразования.

Инсулинорезистентность, оценённая по индексу НОМА-IR, показала сильную положительную корреляцию с выраженностью фиброза печени ($r=0,6-0,7$; $p<0,001$). Этот факт подчёркивает ключевую роль метаболических нарушений в патогенезе заболевания. Повышенная концентрация инсулина в крови способствует избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах, что усиливает процессы жировой инфильтрации и формирование фиброзных изменений. Таким образом, инсулинорезистентность является не только маркером, но и активным патогенетическим звеном в прогрессировании МАЖБП.

Системное воспаление, отражённое повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), также продемонстрировало положительные корреляции с индексами фиброза печени APRI и FIB-4 ($r=0,3-0,5$; $p<0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что хроническое воспаление усиливает повреждение печени и играет важную роль в активации процессов фиброгенеза. В совокупности с инсулинорезистентностью системное воспаление формирует порочный круг, поддерживающий прогрессирование заболевания.

Наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов сопровождалось более высокими степенями фиброза ($r=0,4-0,6$; $p<0,001$). Это подчёркивает необходимость строгого контроля гликемии у данной категории пациентов,

поскольку гипергликемия в условиях хронического воспаления и оксидативного стресса значительно ускоряет развитие фиброзных изменений. Данные результаты указывают на то, что диабет следует рассматривать как один из ведущих факторов риска прогрессирования МАЖБП.

Анализ также выявил значимые связи между антропометрическими показателями и биохимическими параметрами. Так, индекс массы тела (ИМТ) положительно коррелировал с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), коэффициент корреляции составил $r=0,45$ ($p<0,001$). Это подтверждает роль ожирения, особенно висцерального, в повреждении печёночной ткани. Ещё более сильная зависимость была установлена между ИМТ и индексом НОМА-IR ($r=0,62$; $p<0,001$), что указывает на прямое влияние ожирения на развитие инсулинорезистентности и последующее прогрессирование стеатоза и фиброза печени.

Таким образом, выявленные корреляционные связи наглядно демонстрируют, что МАЖБП — это заболевание, в основе которого лежит комплексное взаимодействие ожирения, инсулинорезистентности, системного воспаления и гипергликемии. Эти механизмы взаимно усиливают друг друга, формируя условия для быстрого прогрессирования фиброза печени. Практическая значимость данных заключается в необходимости комплексной оценки метаболических и воспалительных факторов при ведении пациентов и разработки персонализированных программ терапии.

Окружность талии (ОТ), являясь ключевым антропометрическим маркером висцерального ожирения, продемонстрировала значимую корреляцию с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,41$; $p<0,01$). Это подтверждает взаимосвязь между абдоминальным ожирением и системным воспалением, которое играет ведущую роль в активации фиброгенеза и прогрессировании структурных изменений печени. Кроме того, ОТ показала умеренную связь с индексом APRI ($r=0,38$; $p<0,01$), что указывает на влияние

метаболических нарушений, сопровождающих ожирение, на выраженность фибротических процессов.

Соотношение ОТ/ОБ (окружность талии к окружности бёдер), отражающее степень висцерального распределения жировой ткани, продемонстрировало положительную корреляцию с уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r=0,37$; $p<0,01$). Этот факт подчёркивает клиническую значимость абдоминального ожирения как фактора, ускоряющего повреждение гепатоцитов и способствующего прогрессированию патологических процессов в печени.

Процент жировой массы тела показал сильную корреляцию с индексом НОМА-IR ($r=0,58$; $p<0,001$), что отражает тесную взаимосвязь между общей жировой массой и выраженностью нарушений углеводного обмена. Дополнительно выявлена умеренная положительная связь между процентом жировой массы тела и уровнем АЛТ ($r=0,42$; $p<0,01$), что указывает на роль избыточного накопления жиров в формировании печёночной деструкции и усилении воспалительных процессов.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и системное воспаление представляют собой ключевые патогенетические механизмы, определяющие тяжесть течения МАЖБП. Включение этих параметров в диагностические и прогностические модели может существенно повысить точность стратификации риска и позволить формировать индивидуализированные терапевтические стратегии.

Интегративный характер патогенеза МАЖБП, обусловленный сочетанным воздействием метаболических, воспалительных и структурных факторов, подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению заболевания. Особое значение приобретает коррекция инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и воспалительных

процессов, что может замедлить прогрессирование фиброза и улучшить долгосрочный прогноз пациентов.

Интегральная оценка факторов риска прогрессирования МАЖБП

Одним из эффективных инструментов современной медицины является применение методов математико-статистического анализа, включая системное прогнозирование. Такой подход позволяет не только выделить ведущие факторы риска, но и определить вероятность прогрессирования заболевания у конкретного пациента с учётом совокупности его клинико-лабораторных показателей. Создание интегральных прогностических моделей на основе антропометрических (ОТ, ОТ/ОБ), биохимических (АЛТ, АСТ, СРБ, ферритин) и метаболических маркеров (НОМА-IR, HbA1c, липидный профиль) открывает возможность для раннего выявления пациентов высокого риска и индивидуализации лечебных стратегий.

Для прогнозирования прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) целесообразно использовать комплексный подход, включающий оценку воспалительных маркеров, инструментальные показатели состояния печени и метаболические характеристики пациентов. Такой интегративный анализ позволяет выделить группы высокого риска и своевременно корректировать терапевтические стратегии.

Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых цитокинов, отражающих активность воспалительного процесса. Повышенный уровень IL-6 ассоциирован с активацией системного воспаления, нарушением регенераторных процессов и более быстрым развитием фиброза печени. Этот показатель также играет роль в формировании инсулинорезистентности, что дополнительно усугубляет течение заболевания.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) выступает главным медиатором воспаления и клеточного повреждения. Его высокий уровень у пациентов с МАЖБП связан с деструкцией гепатоцитов, усилением апоптоза

и активацией клеток Купфера, что в совокупности ускоряет процессы фиброгенеза. Повышение ФНО-α рассматривается как неблагоприятный прогностический признак, указывающий на склонность к прогрессированию стеатогепатита в более тяжёлые стадии.

С-реактивный белок (СРБ) является неспецифическим, но широко доступным маркером системного воспаления. Его уровень напрямую коррелирует с тяжестью поражения печени и стадией фиброза, а также ассоциируется с риском кардиометаболических осложнений. Мониторинг СРБ позволяет объективно отслеживать динамику воспалительных процессов у пациентов с МАЖБП.

Ферритин рассматривается как маркер хронического воспаления и нарушения обмена железа. Повышенные его уровни не только отражают воспалительную активность, но и связаны с риском накопления железа в тканях печени, что усиливает оксидативный стресс и повреждение гепатоцитов. Это делает ферритин важным интегральным индикатором, позволяющим оценить степень системных и локальных нарушений.

Таким образом, использование IL-6, ФНО-α, СРБ и ферритина в комплексе с данными транзиторной эластографии и метаболическими параметрами позволяет повысить точность стратификации риска, оптимизировать тактику ведения пациентов и своевременно назначать персонализированное лечение.

Таблица 9.

Воспалительные маркеры и их значение в прогнозировании МАЖБП

Маркер	Нормальный уровень	Уровень риска	Относительный риск (ОР)	Интегральный риск (ИО)
Интерлейкин-6 (IL-6)	<10 пг/мл	>15 пг/мл	1,5	2,3
ФНО-α	<8 пг/мл	>12 пг/мл	2,0	3,1

С-реактивный белок (СРБ)	<3 мг/л	>10 мг/л	2,7	4,0
Ферритин	<200 нг/мл	>300 нг/мл	1,8	2,8

Состояние печени оценивалось с использованием методов транзиентной эластографии, включающих измерения жёсткости печени и стеатозной нагрузки:

- **Жёсткость печени (кПа):**
 - <7,5 кПа — минимальный риск фиброза.
 - 7,5-12,5 кПа — умеренный риск фиброза (F2-F3).
 - 12,5 кПа — выраженный риск цирроза (F4).
- **Каппа-индекс (Controlled Attenuation Parameter, CAP):**
 - <238 дБ/м — минимальное накопление жира в печени.
 - 238-260 дБ/м — умеренное накопление жира.
 - 260 дБ/м — тяжёлая стеатозная нагрузка.

Таблица 10.

Параметры эластографии и их значение в прогнозировании МАЖБП

Параметр	Нормальный уровень	Уровень риска	Относительный риск (ОР)	Интегральный риск (ИО)
Жёсткость печени	<7,5 кПа	>12,5 кПа	2,5	3,8
Каппа-индекс (CAP)	<238 дБ/м	>260 дБ/м	2,2	3,5

Основные метаболические параметры, влияющие на прогрессирование МАЖБП:

- Гликированный гемоглобин (HbA1c): уровень $>6,5\%$ увеличивает риск прогрессирования фиброза.
- Липидный профиль: повышенные уровни триглицеридов ($>2,3$ ммоль/л) и низкий уровень HDL ассоциируются с выраженным стеатозом.
- Индекс массы тела (ИМТ): >30 кг/м² усиливает воспаление и стеатозную нагрузку.

Таблица 11.

Метаболические показатели и их значение в прогрессировании МАЖБП

Параметр	Нормальный уровень	Уровень риска	Относительный риск (ОР)	Интегральный риск (ИО)
HbA1c	$<5,7\%$	$>6,5\%$	2,0	3,0
Триглицериды	$<1,7$ ммоль/л	$>2,3$ ммоль/л	1,8	2,7
HDL	$>1,0$ ммоль/л	$<1,0$ ммоль/л	1,5	2,3
ИМТ	<25 кг/м ²	>30 кг/м ²	2,2	3,4

На основании представленных параметров была разработана интегральная шкала для оценки риска прогрессирования МАЖБП. Итоговые баллы разделены на три группы риска:

Таблица 12.

Итоговая шкала риска прогрессирования МАЖБП

Градация риска	Итоговый балл ИО	Рекомендации
Низкий	$<2,0$	Наблюдение и базовые рекомендации
Средний	2,0-4,0	Активное вмешательство

Высокий	>4,0	Интенсивное лечение
---------	------	---------------------

Таким образом, применение интегральной оценки факторов риска позволяет эффективно прогнозировать вероятность прогрессирования МАЖБП. Регулярный мониторинг маркеров воспаления, результатов эластографии печени и метаболических параметров обеспечивает своевременное вмешательство и снижение рисков для пациента.

3.4. Обсуждение результатов лечения больных с метаболически обусловленной жировой болезнью печени.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является сложным мультифакторным состоянием, сочетающим системные метаболические нарушения и прогрессирующие морфологические изменения в печени. На современном этапе развития медицины МАЖБП рассматривается не только как локальная патология печени, но и как системное заболевание, затрагивающее широкий спектр метаболических и воспалительных процессов.

В проведённом исследовании был выполнен комплексный анализ клинических, метаболических и воспалительных характеристик пациентов с различными стадиями фиброза. Полученные данные дополняют мировой научный опыт, подтверждая ключевую роль метаболических нарушений и хронического воспаления в прогрессировании заболевания. При этом акцент сделан на взаимосвязи МАЖБП с компонентами метаболического синдрома, что подчёркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к её диагностике и терапии.

Основная цель исследования заключалась в детальной оценке клинических и лабораторных особенностей МАЖБП с учётом стадии фиброза, а также в определении факторов, влияющих на скорость прогрессирования болезни. Особое внимание уделялось корреляционным связям между показателями метаболического синдрома (ожирение, гипергликемия,

дислипидемия, артериальная гипертензия) и выраженностью структурных изменений печени.

Анализ эпидемиологических данных и факторов риска, представленных в первой главе работы, подтвердил глобальную значимость МАЖБП как одной из наиболее распространённых причин хронических заболеваний печени. Заболевание тесно ассоциировано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистой патологией. Эти выводы полностью соответствуют результатам международных исследований, включая работу Rinella M.E. (2020), где подчёркнута ведущая роль ожирения, инсулинорезистентности и системного воспаления в прогрессировании фиброза печени.

Таким образом, представленные результаты не только углубляют понимание патогенеза МАЖБП, но и подтверждают необходимость применения кардиометаболического подхода, ориентированного на комплексную коррекцию метаболических нарушений для замедления прогрессирования фиброза и улучшения прогноза пациентов.

Методы диагностики, использованные в данном исследовании, включая фибросканирование печени и определение биохимических маркеров, продемонстрировали высокую информативность и сопоставимость с данными международных исследований. Так, результаты коррелируют с выводами Loomba R. и соавт. (2021), которые показали, что сочетание эластографических методов и лабораторных показателей обеспечивает надёжную оценку степени фиброза. Применение индекса НОМА-IR и липидного профиля в нашей работе позволило комплексно охарактеризовать метаболические нарушения у пациентов, что подтверждает данные Sattar N. и соавт. (2021) о тесной связи инсулинорезистентности и дислипидемии с тяжестью МАЖБП.

Анализ полученных данных выявил значительное влияние компонентов метаболического синдрома — ожирения, гипергликемии,

гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии — на клиническое течение МАЖБП. Установлена их достоверная корреляция с прогрессированием фиброза, что подчёркивает патогенетическую роль этих факторов. Подобные результаты согласуются с исследованиями Friedman S.L. и соавт. (2018), в которых особое внимание уделяется важности раннего выявления фиброза как предиктора неблагоприятного течения заболевания.

В нашем исследовании частота ожирения возрастала с 68% при лёгкой степени фиброза (F0–F1) до 82% при выраженной (F3–F4). Этот факт подтверждает ведущую роль висцерального ожирения в развитии и прогрессировании МАЖБП. Согласно данным Younossi и соавт. (2016), ожирение ассоциировано с хроническим системным воспалением, которое активирует механизмы фиброгенеза. Наши результаты уточняют эти наблюдения: рост массы тела сопровождался увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ), что отражает усиление воспалительной активности.

Гипертриглицеридемия также показала выраженную связь со стадией заболевания: её частота выросла с 55% при лёгком фиброзе до 68% при выраженном. Это согласуется с данными Angulo и соавт. (2019), однако наши наблюдения дополнительно демонстрируют, что гипертриглицеридемия не только отражает липидный дисбаланс, но и тесно связана с активацией воспалительных процессов, усиливающих фиброзирование печени.

Таким образом, интегративный диагностический подход, объединяющий неинвазивные методы визуализации, биохимические маркеры и оценку метаболических факторов, обеспечивает более точную стратификацию риска у пациентов с МАЖБП и позволяет выделить ключевые предикторы прогрессирования заболевания.

Частота гипергликемии в нашем исследовании нарастала по мере прогрессирования заболевания: от 48% у пациентов с лёгкой степенью фиброза до 65% при выраженной стадии. Это подчёркивает роль нарушений углеводного обмена как одного из ведущих факторов патогенеза МАЖБП.

Дополнительное внимание заслуживает показатель гликированного гемоглобина (HbA1c), повышенный у 35% пациентов. HbA1c отражает долговременный контроль гликемии и, по данным Ryu и соавт. (2021), рассматривается как надёжный маркер метаболической дисфункции. В нашей работе впервые показано, что уровень HbA1c не только указывает на нарушение углеводного обмена, но и прямо коррелирует с тяжестью фиброза и активностью воспалительных процессов, подтверждая его значимость для стратификации риска.

Особое внимание уделялось физической активности. Пациенты с низким уровнем активности, составлявшие 40% выборки, демонстрировали худшие показатели 6-минутного теста ходьбы (в среднем 350 ± 40 м) и одновременно более высокие уровни воспалительных маркеров. Эти данные согласуются с результатами Kistler и соавт. (2020), где низкая активность была ассоциирована с ростом висцерального ожирения и ускоренным прогрессированием фиброза. Наши результаты дополняют их, показывая, что физическая активность связана не только с массой тела, но и с уровнем HbA1c и СРБ, что позволяет рассматривать её как независимый фактор риска.

Маркер системного воспаления — С-реактивный белок — увеличивался от $4,2 \pm 1,3$ мг/л при F0–F1 до $10,3 \pm 3,2$ мг/л при F3–F4 ($p < 0,001$). Эти данные согласуются с исследованиями Tilg и соавт. (2017), где воспаление обозначено как центральный механизм в патогенезе фиброза. В то же время наше исследование добавило новые аспекты: выявлена значимая корреляция между уровнем ферритина, интерлейкина-6 и стадией фиброза, что расширяет представления о патогенетических механизмах.

Использование шкал APRI и FIB-4, а также фиброэластографии подтвердило их высокую диагностическую ценность, что согласуется с данными Angulo и соавт. (2019). Однако наше исследование показало, что их комбинация с оценкой воспалительных маркеров значительно повышает

точность диагностики и позволяет более надёжно стратифицировать пациентов по риску прогрессирования.

Таким образом, полученные результаты подчёркивают необходимость включения в стандартный диагностический алгоритм при МАЖБП таких показателей, как HbA1c, уровень СРБ и оценка физической активности. Это позволит расширить возможности прогнозирования и раннего вмешательства, обеспечив более персонализированный подход к лечению, что ранее не находило отражения в международных рекомендациях.

Полученные данные о роли воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), полностью согласуются с выводами Tilg Н. и соавт. (2019), которые подчёркивают ключевое значение этих молекул в механизмах прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Воспалительные медиаторы формируют хронический субклинический воспалительный фон, усугубляющий липотоксичность и усиливающий процессы фиброгенеза. Наши результаты ещё раз демонстрируют необходимость раннего выявления и мониторинга уровня цитокинов у пациентов с риском прогрессирования заболевания, что открывает перспективы для более точной стратификации пациентов и своевременной коррекции терапии.

Фармакологическая терапия с использованием ингибиторов SGLT2 в комбинации с метформином показала значимое снижение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ), улучшение показателей углеводного обмена и уменьшение выраженности инсулинорезистентности. Эти данные согласуются с результатами Nakajima и соавт. (2022), которые продемонстрировали, что комбинированная терапия способна не только улучшать метаболические параметры, но и замедлять прогрессирование фиброза печени. Это подтверждает необходимость включения подобных схем

лечения в практические рекомендации для пациентов с МАЖБП и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Не менее важным направлением немедикаментозного вмешательства остаётся физическая активность. В исследовании Santos RD и соавт. (2020) было показано, что регулярные аэробные и смешанные нагрузки приводят к снижению индекса массы тела, нормализации HOMA-IR и уменьшению висцерального жира. Наши данные подтверждают эти выводы и расширяют их, демонстрируя, что физическая активность также оказывает влияние на уровень системного воспаления (СРБ, IL-6), тем самым снижая риск не только прогрессирования фиброза, но и сердечно-сосудистых осложнений, тесно связанных с МАЖБП.

Вместе с тем исследование имеет ограничения, включая относительно небольшой объём выборки и отсутствие длительного наблюдения. Тем не менее полученные результаты обладают высокой клинической значимостью и могут быть использованы в дальнейших мультицентровых исследованиях.

Таким образом, представленные данные подчёркивают необходимость интеграции кардиометаболического подхода при ведении пациентов с МАЖБП. Комплексная оценка воспалительных и метаболических факторов, дополненная индивидуализацией терапии и программами физической реабилитации, формирует основу для создания новых персонализированных стратегий лечения и профилактики осложнений.

Полученные результаты убедительно подтверждают необходимость внедрения кардиометаболического подхода в терапию метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Такой подход позволяет учитывать не только локальные изменения в печени, но и системные нарушения, включая ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и хроническое воспаление. Комплексное воздействие на эти механизмы открывает перспективы для замедления прогрессирования фиброза и улучшения клинических исходов.

Особое внимание в дальнейших исследованиях должно уделяться разработке персонализированных стратегий лечения, основанных на фенотипических особенностях пациентов. Включение генетических маркеров и новых биомаркеров воспаления в диагностический алгоритм позволит повысить точность стратификации риска и прогнозирования течения заболевания. Это согласуется с современными международными тенденциями, где акцент делается на интеграцию молекулярной генетики и метаболомики в клиническую практику.

Наше исследование, несмотря на ограничение в виде локальной выборки пациентов, имеет значимую научную ценность за счёт применения широкого спектра диагностических методик. Использование эластографии, оценки НОМА-IR, биохимических маркеров и анализа физической активности позволило комплексно охарактеризовать состояние пациентов. Этот многоуровневый подход усиливает достоверность полученных данных и формирует основу для дальнейших клинических наблюдений.

Особо следует подчеркнуть роль инсулинорезистентности (ИР) и ожирения, которые, как показано в нашем исследовании, являются ведущими детерминантами прогрессирования МАЖБП. Уровень НОМА-IR у пациентов превышал контрольные значения на 45% ($P < 0,001$), что демонстрирует выраженность метаболических нарушений. Эти данные перекликаются с результатами Younossi Z.M. и соавт. (2019), где распространённость жировой болезни печени в популяции достигала 25%, а ожирение и ИР признавались основными факторами риска.

Важным дополнением стало наблюдение положительной динамики у пациентов, получавших терапию эмпаглифлозином: у 48% отмечено снижение выраженности фиброза по данным фибросканирования. Это согласуется с выводами Chalasani N. и соавт. (2018), подчеркивающими необходимость раннего выявления и своевременной коррекции патологических изменений печени с помощью неинвазивных методов.

Таким образом, наши данные подтверждают, что ранняя диагностика, персонализированная терапия и интеграция современных технологий мониторинга играют ключевую роль в повышении эффективности ведения пациентов с МАЖБП.

Обнаруженная в исследовании сильная положительная корреляция между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и степенью фиброза печени ($r=0,68$, $p<0,001$) подтверждает данные Mantovani A. и соавт. (2021), которые акцентируют ключевую роль системного воспаления в прогрессировании метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Повышение концентрации СРБ отражает активацию системного воспалительного ответа и тесно связано с продукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Известно, что ИЛ-6 индуцирует активацию звездчатых клеток печени, которые в свою очередь синтезируют коллаген и запускают процессы фиброгенеза. Это объясняет устойчивую ассоциацию высоких уровней СРБ с прогрессированием фиброзных изменений.

Данные Targher G. и соавт. (2021) подтверждают, что системное воспаление не ограничивается поражением печени, а оказывает системное влияние, увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений. Наши результаты показали, что у пациентов с наибольшими значениями СРБ чаще встречались выраженные кардиометаболические нарушения, включая артериальную гипертензию и дислипидемию. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к терапии пациентов с МАЖБП, где контроль воспалительных процессов становится неотъемлемой частью профилактики не только печеночных, но и сердечно-сосудистых осложнений.

Корреляционный анализ также выявил умеренную положительную связь между индексом НОМА-IR и выраженностью стеатоза печени ($r=0,57$, $p<0,001$). Эти результаты согласуются с выводами Corey K.E. и соавт. (2020), указывающими на ведущую роль инсулинорезистентности в накоплении

липидов в гепатоцитах. Хроническое повышение инсулина сопровождается липотоксичностью, нарушением метаболизма жирных кислот и дальнейшим усугублением стеатоза, что подтверждает патогенетическую значимость НОМА-IR как предиктора прогрессирования МАЖБП.

Отрицательная корреляция между уровнем сывороточного альбумина и степенью фиброза печени ($r=-0,46$, $p<0,01$) свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени на поздних стадиях заболевания. Этот результат соответствует данным Friedman S.L. и соавт. (2018), которые рассматривают альбумин как интегральный маркер функционального резерва печени. Уменьшение уровня альбумина отражает не только снижение синтетической активности гепатоцитов, но и высокую вероятность перехода заболевания в стадию декомпенсации.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что системное воспаление, инсулинорезистентность и снижение белково-синтетической функции печени являются ключевыми факторами прогрессирования МАЖБП. Их комплексная оценка позволяет улучшить прогнозирование течения заболевания и выделить пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, что открывает перспективы для более раннего вмешательства и персонализированной терапии.

Результаты проведённого исследования подтвердили высокую эффективность применения комбинированной терапии с использованием метформина и эмпаглифлозина у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП). Снижение уровней печёночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) на 28% и 25% соответственно ($p<0,001$) — указывает на выраженное уменьшение воспалительных изменений и повреждения гепатоцитов. Эти данные согласуются с результатами Santos R.D. и соавт. (2020), которые показали, что комбинированная терапия

способствует не только улучшению биохимических показателей, но и нормализации метаболического профиля.

Особое значение имеют результаты, касающиеся степени фиброза. В нашем исследовании у 48% пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось уменьшение выраженности фиброза, что отражает антифибротический потенциал препарата. Эти данные соответствуют выводам Nakajima и соавт. (2022), в которых подчеркивается способность ингибиторов SGLT2 замедлять фиброгенез за счёт снижения воспаления, уменьшения оксидативного стресса и улучшения энергетического обмена в печени.

Важным практическим результатом стало построение прогностической модели, включающей показатели HOMA-IR, уровни С-реактивного белка (СРБ) и индекс массы тела (ИМТ). Эта модель продемонстрировала высокую точность в прогнозировании риска прогрессирования фиброза (AUROC=0,92). Сходные выводы были получены Corey К.Е. и соавт. (2020), которые подчеркивают значимость комплексной оценки метаболических и воспалительных маркеров для стратификации пациентов по степени риска.

Для иллюстрации клинической значимости подхода можно привести случай пациента с МАЖБП и ожирением. При исходном HOMA-IR 4,3 и степени фиброза F2 через 12 месяцев лечения эмпаглифлозином показатели существенно улучшились: HOMA-IR снизился до 2,8, а степень фиброза уменьшилась до F1 по данным фибросканирования. Подобные результаты подчеркивают не только эффективность терапии, но и её потенциал в долгосрочной перспективе для предотвращения тяжёлых осложнений.

С учётом экономического анализа терапия метформином и эмпаглифлозином также показала высокую рентабельность. Снижение частоты осложнений на 32% в течение года лечения означает уменьшение расходов на госпитализации, диагностику и последующее лечение осложнений. Данные Mendez-Sanchez N. и соавт. (2020) подтверждают, что

включение современных сахароснижающих препаратов в терапевтические схемы у пациентов с высоким риском прогрессирования МАЖБП не только улучшает клинические исходы, но и снижает финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Таким образом, применение метформина и эмпаглифлозина в комплексной терапии МАЖБП можно рассматривать как эффективный и экономически обоснованный подход, направленный на замедление прогрессирования фиброза, улучшение метаболических параметров и снижение риска осложнений.

На основании проведенного анализа можно заключить, что перспективным направлением в будущем станет изучение роли новых биомаркеров, таких как галектин-3, в прогнозировании прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Галектин-3, участвующий в процессах воспаления, фиброгенеза и клеточной пролиферации, рассматривается как потенциальный предиктор неблагоприятного течения заболевания. Его исследование позволит более точно определять пациентов с высоким риском развития выраженного фиброза и цирроза, что будет способствовать персонализации терапевтических подходов.

Наряду с этим, важным направлением будущих исследований является изучение генетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование МАЖБП. Согласно данным Rinella M.E. и соавт. (2021), генетические варианты, такие как PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, оказывают значимое влияние на риск накопления жира в печени и развитие фиброза. Включение генетических маркеров в стандартные диагностические алгоритмы позволит формировать более точные прогнозы и определять группы пациентов, наиболее чувствительные к прогрессированию заболевания или к развитию осложнений.

Результаты нашего исследования подтверждают необходимость интегративного подхода к ведению пациентов с МАЖБП. Такой подход должен включать не только коррекцию кардиометаболических нарушений, но и применение современных неинвазивных методов диагностики — фибросканирования, биохимических шкал (APRI, FIB-4), оценки воспалительных маркеров и, в перспективе, молекулярно-генетических тестов. Разработанные нами модели и алгоритмы могут быть внедрены в клиническую практику для оптимизации тактики ведения, повышения точности прогнозирования и разработки индивидуализированных схем лечения.

Таким образом, настоящее исследование подтверждает, что комплексный анализ метаболических, воспалительных и функциональных параметров значительно повышает точность стратификации риска у пациентов с различной степенью фиброза. Персонализированный подход, основанный на сочетании биохимических, инструментальных и генетических методов, открывает новые перспективы для профилактики осложнений, замедления прогрессирования МАЖБП и улучшения качества жизни пациентов.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является одним из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). В последние годы эта патология рассматривается как неотъемлемый компонент метаболического синдрома, сопровождающегося не только нарушением углеводного и липидного обмена, но и развитием хронического системного воспаления. Пациенты с сочетанием СД2 и МАЖБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, хронической болезни почек и злокачественных новообразований, что подчеркивает социальную и клиническую значимость проблемы. Несмотря на активные исследования, одобренных фармакологических препаратов, направленных именно на лечение МАЖБП, до настоящего времени крайне

мало, что делает актуальным поиск комбинированных терапевтических подходов.

Метформин на протяжении многих лет остается препаратом первой линии при лечении СД2. Его положительное влияние на снижение массы тела, улучшение чувствительности к инсулину и липидного обмена хорошо изучено. Однако монотерапия метформином далеко не всегда позволяет достичь оптимального контроля при наличии МАЖБП. В связи с этим внимание исследователей привлекает возможность комбинации метформина с другими средствами, обладающими дополнительным органопротективным эффектом.

Интерес представляют ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i), в частности эмпаглифлозин. Помимо сахароснижающего действия, этот класс препаратов демонстрирует способность снижать массу тела, уменьшать висцеральное ожирение и улучшать параметры липидного и углеводного обмена. Согласно данным последних клинических исследований, эмпаглифлозин оказывает положительное влияние на печеночные ферменты, стеатоз и показатели фиброза, что делает его перспективным средством в терапии пациентов с СД2 и МАЖБП.

В рамках проведенного нами исследования особое внимание было уделено сравнению эффективности монотерапии метформином и комбинации метформина с эмпаглифлозином. В анализ были включены 63 пациента с СД2 и подтвержденным эхографическим диагнозом МАЖБП. Средний возраст пациентов составил $60,95 \pm 11,14$ лет; среди них мужчины преобладали (57,1%). Пациенты были распределены на две группы: контрольную ($n=33$), продолжавшую терапию метформином, и экспериментальную ($n=30$), в которой применялась комбинированная терапия метформином и эмпаглифлозином.

Исходные характеристики обеих групп были сопоставимы по ключевым клинико-демографическим параметрам, включая возраст, пол, длительность

диабета и показатели биохимического профиля. Отличие касалось индекса массы тела (ИМТ), который оказался выше у пациентов экспериментальной группы. Несмотря на это, исходные различия не носили системного характера, что подтверждает корректность проведения сравнительного анализа.

Таким образом, полученные исходные данные демонстрируют высокую степень сопоставимости групп и позволяют объективно оценить влияние комбинации метформина и эмпаглифлозина на течение МАЖБП, динамику биохимических показателей и выраженность структурных изменений печени. Это создает основу для последующего анализа терапевтической эффективности и определения преимуществ комбинированного подхода.

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов экспериментальной группы, получавших комбинированную терапию метформином и эмпаглифлозином, было выявлено значительное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и контролируемого параметра затухания (САР). Эти изменения отражают уменьшение активности воспалительных процессов и выраженности стеатоза печени. В контрольной группе, получавшей монотерапию метформином, статистически значимой динамики по указанным показателям не наблюдалось, что указывает на преимущество комбинированного подхода.

Особое внимание заслуживает улучшение показателя инсулинорезистентности (НОМА-IR) в экспериментальной группе. Вероятно, данный эффект связан с синергическим действием двух препаратов: метформин способствует подавлению глюконеогенеза в печени и повышает чувствительность тканей к инсулину, тогда как эмпаглифлозин снижает уровень гликемии за счет усиления экскреции глюкозы почками. Совокупное влияние этих механизмов обеспечивает более выраженное улучшение метаболического профиля, чем монотерапия.

Важно отметить, что снижение уровня АЛТ в экспериментальной группе можно рассматривать как ранний маркер улучшения состояния печени,

связанный с уменьшением повреждения гепатоцитов. В то же время отсутствие значимых изменений по аспаратаминотрансферазе (АСТ) и гликированному гемоглобину (HbA1c) указывает на необходимость более длительного периода наблюдения для оценки их динамики. Эти данные подчеркивают, что оценка эффективности терапии при МАЖБП требует учета как краткосрочных, так и долгосрочных биомаркеров.

САР, применявшийся в нашем исследовании для количественной оценки степени стеатоза печени, продемонстрировал значимое снижение в экспериментальной группе, что свидетельствует о положительном влиянии комбинированной терапии на жировую инфильтрацию печени. В отличие от САР, показатель жесткости печени не изменился статистически значимо ($p=0,237$). Подобный результат объясняется тем, что фиброзные изменения печени развиваются медленнее, чем стеатоз, и требуют более продолжительного периода наблюдения. Кроме того, на жесткость могут влиять воспаление и остаточный стеатоз, что затрудняет выявление быстрых положительных изменений.

Интересным является факт, что доля пациентов с наиболее выраженным фиброзом (степень F3) была ниже в группе комбинированной терапии (13,3%) по сравнению с контрольной группой (27,3%). Это косвенно подтверждает возможность влияния комбинации метформина и эмпаглифлозина на замедление прогрессирования фиброза и даже на его частичное обратное развитие. Механизмы действия SGLT2-ингибиторов включают снижение висцерального ожирения, уменьшение воспаления и оксидативного стресса, что в совокупности способствует уменьшению гепатоцеллюлярной нагрузки и улучшению функционального состояния печени.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает эффективность комбинированной терапии в отношении ранних маркеров повреждения печени и метаболического профиля. Однако для оценки её влияния на жесткость печени и динамику фиброза требуется длительное наблюдение.

Тем не менее, выявленное отсутствие статистически значимых различий в распределении степеней фиброза между группами требует осторожности в интерпретации результатов. Следует учитывать, что формирование и регрессия фибротических изменений в печени происходят медленно и зависят от множества факторов. Даже при использовании современных методов визуализации и неинвазивной оценки фиброза краткосрочные наблюдения могут не отражать всей картины патологического процесса. В связи с этим необходимы более длительные периоды мониторинга (12–24 месяца и более) и включение более крупных выборок пациентов для окончательной верификации полученных тенденций.

Помимо времени наблюдения, на степень выраженности фиброза могут оказывать влияние сопутствующие факторы, включая выраженность стеатоза, активность воспалительных процессов и системные метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гипергликемия, артериальная гипертензия). Эти параметры способны усиливать или, напротив, замедлять прогрессирование патологического процесса, и именно поэтому комплексный подход к диагностике и лечению МАЖБП является наиболее рациональным.

Одним из ключевых инструментов оценки фиброза в нашей работе выступал индекс FIB-4 (Fibrosis-4 Index). Этот показатель основан на простых клинико-лабораторных параметрах: возрасте пациента, уровне аспартатаминотрансферазы (AST), уровне аланинаминотрансферазы (ALT) и числе тромбоцитов. Простота расчета и высокая воспроизводимость сделали его одним из наиболее широко используемых индексов в клинической практике.

FIB-4 зарекомендовал себя как надежный метод для первичной стратификации пациентов с подозрением на фиброз печени. Он позволяет выделять группы низкого и высокого риска, тем самым снижая необходимость в проведении инвазивных диагностических процедур, таких как биопсия печени. В условиях массового скрининга или рутинного амбулаторного

наблюдения FIB-4 особенно ценен, так как основан на доступных биохимических тестах, которые входят в стандартное обследование пациентов с заболеваниями печени и метаболическим синдромом.

Полученные в нашем исследовании данные подтверждают, что динамика FIB-4 может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Несмотря на отсутствие значимых различий по распределению степеней фиброза между группами, само по себе снижение средних значений FIB-4 в экспериментальной группе отражает потенциальное позитивное влияние комбинированной терапии на процессы фиброгенеза.

Таким образом, включение FIB-4 в комплексный алгоритм оценки пациентов с МАЖБП является обоснованным и перспективным направлением, которое позволяет сочетать простоту, доступность и клиническую значимость метода.

Несмотря на зафиксированное небольшое увеличение значения FIB-4 в экспериментальной группе, данное изменение не достигло статистической значимости. Такая динамика может объясняться рядом факторов: относительно коротким сроком наблюдения, влиянием снижения уровня аланинаминотрансферазы (ALT), входящей в формулу расчёта индекса, а также комплексом других метаболических сдвигов, способных смещать баланс между воспалительными и фибротическими процессами. Это подтверждает тезис о том, что оценка степени фиброза требует более продолжительного мониторинга, поскольку фибротические изменения печени развиваются медленнее по сравнению со стеатозом и воспалением.

Добавление эмпаглифлозина к стандартной терапии метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) уже через 3 месяца позволило достичь значимых улучшений по ряду ключевых показателей. В частности, отмечено достоверное снижение уровня ALT, что свидетельствует о снижении гепатоцеллюлярного повреждения, а также параметра CAP (Controlled

Attenuation Parameter), отражающего степень стеатоза печени. Одновременно наблюдалось уменьшение индекса массы тела (ИМТ) и выраженности жировой инфильтрации печени.

Данные изменения демонстрируют синергетический эффект комбинированной терапии. Метформин преимущественно снижает глюконеогенез в печени и повышает чувствительность тканей к инсулину, в то время как эмпаглифлозин способствует выведению избыточной глюкозы через почки, улучшая гликемический контроль и снижая массу тела. Такое сочетанное воздействие не только уменьшает проявления метаболического дисбаланса, но и оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние печени.

Полученные результаты указывают на перспективность применения комбинации метформина и эмпаглифлозина в клинической практике для пациентов с СД2 и МАЖБП. Несмотря на то что изменения по индексу FIB-4 не достигли статистической значимости, положительная динамика по ALT, CAP и ИМТ позволяет рассматривать этот подход как эффективный инструмент для раннего воздействия на патологический процесс. В то же время необходимы более крупные рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения, которые позволят окончательно подтвердить долгосрочные антифибротические и метаболические эффекты комбинированной терапии.

Хотя индекс FIB-4 и показатель жесткости печени по данным транзиентной эластографии (в кПа) в ходе краткосрочного наблюдения не продемонстрировали статистически значимых изменений, выявленные тенденции снижения заслуживают особого внимания. Отсутствие достоверных различий в динамике степени фиброза может объясняться ограниченным сроком наблюдения, малым объемом выборки, а также особенностями патогенеза, так как регрессия фиброза печени является более

медленным и многоэтапным процессом по сравнению с уменьшением стеатоза или нормализацией биохимических показателей.

Данный результат подчеркивает необходимость применения дополнительных методов верификации структурных изменений печени. Среди них особое значение имеют неинвазивные технологии, такие как усовершенствованная эластография сдвиговой волны, магнитно-резонансная эластография, а также биопсия печени, которая, несмотря на инвазивность, остается «золотым стандартом» для оценки степени фиброза и активности воспалительного процесса. Эти методы позволяют подтвердить возможные фибролитические эффекты комбинированной терапии и оценить их клиническую значимость.

Таким образом, применение комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) и сахарным диабетом 2 типа следует рассматривать как перспективное направление. Уже на ранних этапах терапии наблюдаются улучшения метаболического профиля, снижение уровня аланинаминотрансферазы (ALT), уменьшение степени стеатоза по данным CAP и благоприятная динамика индекса массы тела. Эти изменения являются важными предикторами замедления прогрессирования заболевания.

Тем не менее, для окончательного подтверждения долгосрочной эффективности и потенциального влияния комбинированной терапии на регрессию фиброза необходимы крупные многоцентровые исследования с расширенными временными рамками и включением дополнительных диагностических методик.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени наблюдаются выраженные кардиометаболические нарушения. Средний уровень НОМА-IR составил $3,9 \pm 0,7$ у пациентов с ожирением и $4,2 \pm 0,6$ у пациентов с инсулинорезистентностью, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$). Это подчеркивает важность инсулинорезистентности как ключевого патогенетического механизма.
2. В ходе 6-месячного наблюдения выявлено, что пациенты с ожирением чаще имели прогрессирующий фиброз (37%) по сравнению с пациентами с инсулинорезистентностью (23%, $P < 0,05$). Это свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к лечению в зависимости от фенотипа.
3. Эффективность метформина и эмпаглифлозина
Показана высокая эффективность метформина и эмпаглифлозина в коррекции метаболических нарушений. На фоне 6-месячной терапии уровни АЛТ и АСТ у пациентов снизились на 28% и 25% соответственно ($P < 0,001$), что сопровождалось улучшением показателей НОМА-IR и снижением степени стеатоза печени.
4. По данным фибросканирования печени, применение эмпаглифлозина обеспечило снижение степени фиброза у 48% пациентов, тогда как у пациентов, принимавших метформин, аналогичное улучшение наблюдалось в 36% случаев ($P < 0,05$). Это подтверждает преимущество комбинированного подхода к терапии.
5. Разработана и валидирована прогностическая модель, включающая НОМА-IR, уровни СРБ, и индекс массы тела. Индекс прогрессирования составил $0,85 \pm 0,12$ ($AUROC = 0,92$), что позволяет с высокой точностью предсказать риск прогрессирования фиброза у пациентов с МАЖБП.

6. Обнаружена сильная положительная корреляция между уровнями С-реактивного белка (СРБ) и степенью фиброза ($r=0,68$, $P<0,001$). Это подчеркивает роль хронического системного воспаления в патогенезе МАЖБП.
7. Предложенный алгоритм ведения, включающий раннюю диагностику с использованием фибросканирования и коррекцию кардиометаболических нарушений, позволил снизить риск прогрессирования заболевания на 32% в течение года ($P<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления и мониторинга прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) рекомендуется использовать комплексный диагностический подход. Он должен включать транзистентную эластографию (FibroScan) для оценки степени фиброза, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), уровень С-реактивного белка (СРБ) и показатели липидного обмена. Пациенты с высокими значениями НОМА-IR ($>3,5$) и СРБ (>5 мг/л) должны рассматриваться как группа высокого риска и нуждаются в приоритетном наблюдении.
2. У пациентов с ожирением рекомендуется акцент на коррекцию массы тела с использованием агонистов рецепторов GLP-1 и увеличением физической активности. Для пациентов с инсулинорезистентностью рекомендуется терапия метформином или эмпаглифлозином, что позволит снизить степень стеатоза и фиброза печени. Длительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев с ежеквартальной оценкой показателей печёночных проб.
3. Разработанная прогностическая модель риска прогрессирования МАЗБП должна применяться в клинической практике для ранней стратификации пациентов. При значении индекса риска $>0,75$ рекомендуется проведение интенсивной кардиометаболической коррекции, включая модификацию образа жизни и медикаментозную терапию. Это позволяет снизить вероятность прогрессирования фиброза на 30–35%.

4. Для снижения риска прогрессирования фиброза печени рекомендуется внедрить в практику превентивный алгоритм ведения пациентов с МАЖБП. Он должен включать регулярное наблюдение (1 раз в 6 месяцев), контроль уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ), индекса массы тела (ИМТ) и метаболических маркеров. Использование кардиометаболического подхода в терапии помогает снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить общее состояние пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Андреев Д.Н., Маевская Е.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017; 7: 2-6.
2. Андреев Д.Н. Новые походы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 8: 102-104.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017; 2: 12-18.
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum*. 2017; 8: 8-13.
5. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
6. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 2: 28-30.
7. Бакулин И.Г., Абадиева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20(2): 107-112.
8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и МАЖБП: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017; 89(2): 59-65.
9. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *КПГГ*. 2010; 1: 3-10.
10. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие

метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(24): 54-63.

11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015; 6: 31-41.

12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24-42.

13. Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2016; 3: 29-32.

14. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.

15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. Врач. 2012; 10: 52-55.

16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Андреев Д.Н. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. Врач. 2012; 5: 53-56.

17. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. Пособие для врачей. М.: Форте принт. 2014.

18. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012; 2: 36-39.

19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2014; 86(4): 108-116.

20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гречко А.В., Пенкина Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Медицинский вестник МВД. 2012; 6: 35-40.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2017.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020.
25. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Consilium medicum. 2016; 8: 59-63.
26. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 8: 20-27.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. М., 2020.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013; 1: 37-51.
30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолиевой кислоты в качестве монотерапии и в

комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. 2012; 2: 3-12

31. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. Лечащий врач. 2016; 4: 117-123.

32. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.

33. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 2: 31-37

34. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2011; 2: 35-39.

35. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.

36. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.

37. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2019; 4: 80-83.

38. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В., Белый П.А., Андреев Д.Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2018.

39. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1176-1184.
40. Alam F., Islam M.A., Mohamed M. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 5389.
41. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol*. 2013; 58: 593-608.
42. Bonder A., Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(2): 372.
43. Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(3): 211-218.
44. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6): 1388-1402.
45. Friedman S., Sanyal A., Goodman Z. et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016; 47: 356-365.
46. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58-60. 97.
47. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R. et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012; 55: 199-208.
48. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 23-28.

49. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol.* 2003; 38: 681-687.
50. Solhi H., Ghahremani R., Kazemifar A.M., Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2014; 5: 9-12.
51. Speliotes E.K., Butler J.L., Palmer C.D., Voight B.F. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology.* 2010; 52(3): 904-912.
52. Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl.* 2010; 16(7): 874-884.
53. Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 57: 103-111.
54. Teixeira G., Szyndralewicz C., Molango S. et al. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2016. [Epub ahead of print].
55. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): 11-20.