

Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

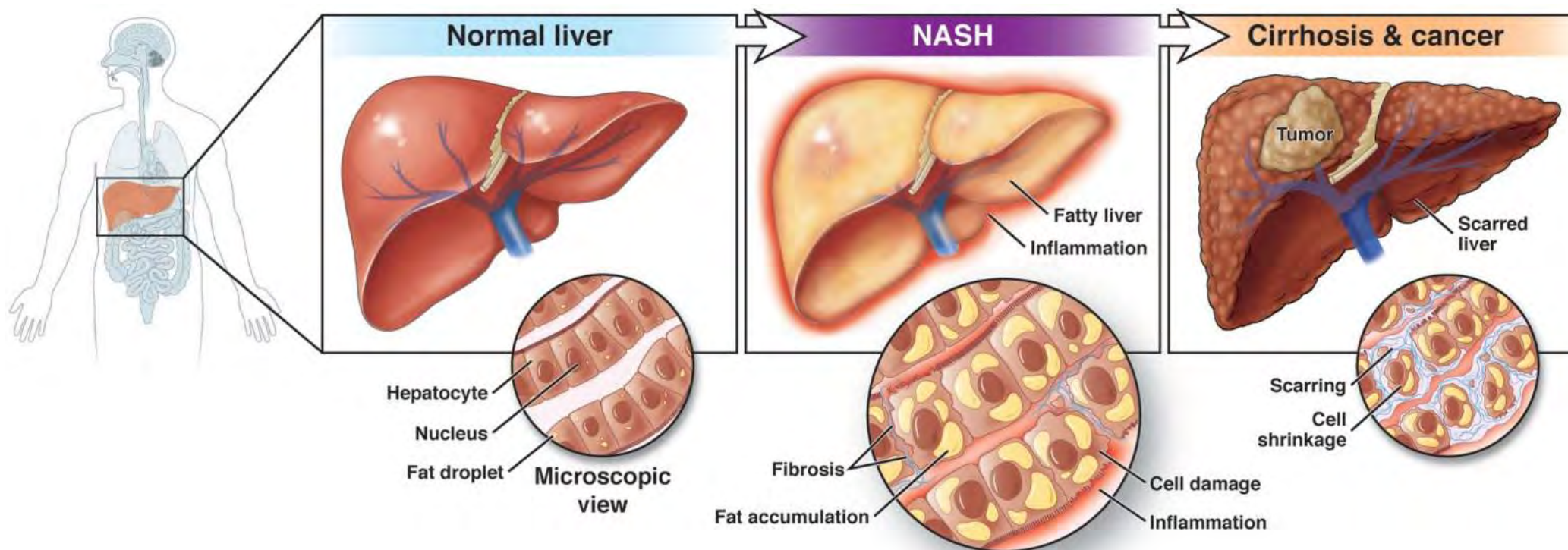


Аспирант кафедры внутренних болезней № 2
Пылаева Екатерина Алексеевна;
Зав. кафедрой внутренних болезней №2,
д.мед.н., проф. Багрий А.Э.;
асс., к.мед.н. Михайличенко Е.С.

«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»
Донецк, 13 мая 2022г.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется накоплением избыточного количества жира в печени, связанным с развитием резистентности к инсулину.

НАЖБП комплексное понятие и включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП).



НАЖБП самое распространенное заболевание печени в странах Запада, в США, которым страдает 17-46% взрослых. Ее распространенность сопоставима с распространенностью метаболического синдрома (МС) и его компонентов.

НАЖБП также обнаруживается у 7% лиц с нормальной или низкой массой тела (чаще – у женщин, лиц молодого возраста, с нормальными показателями печеночных ферментов).

Классификация

Первичная НАЖБП – истинная, связана с метаболическими факторами риска / компонентами метаболического синдрома.

Вторичная НАЖБП – причиной развития являются другие заболевания (парентеральное питание, голодание, резкие колебания веса, синдром Рея, прием лекарственных препаратов, синдром Бассена-Корнцвейга, семейная альфа- и гипобеталипопротеинемия, панникулит Вебера-Крисчена).

Основа патогенеза – накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул.

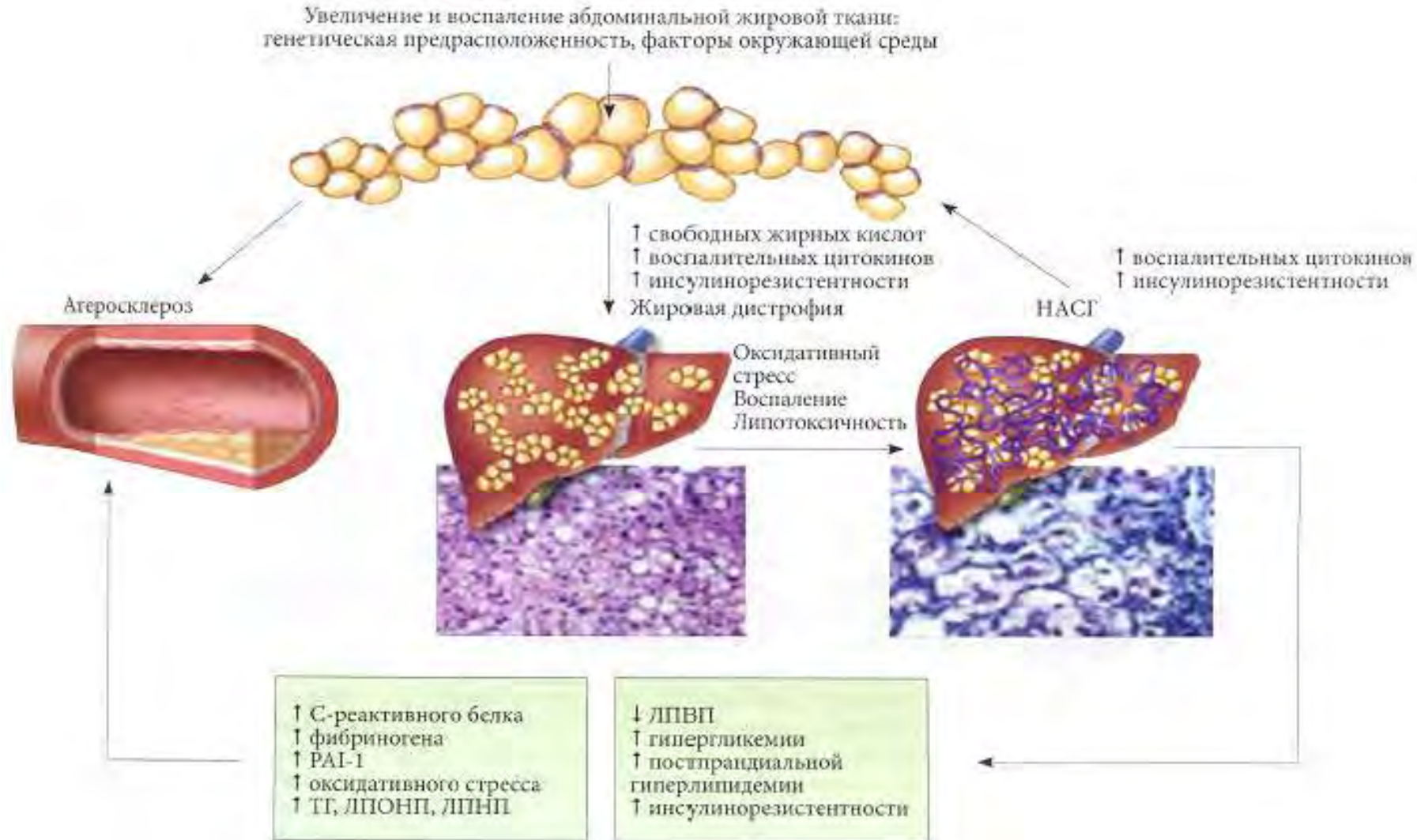


Рис. 1. Патогенез НАЖБП.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным многофакторным процессом.

В качестве его главного звена рассматривают **инсулинорезистентность (ИР)** и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.)



Рис. 2. Инсулинорезистентность — ключевой фактор в развитии различных форм НАЖБП

Доказана также роль кишечной микрофлоры в развитии НАЖБП

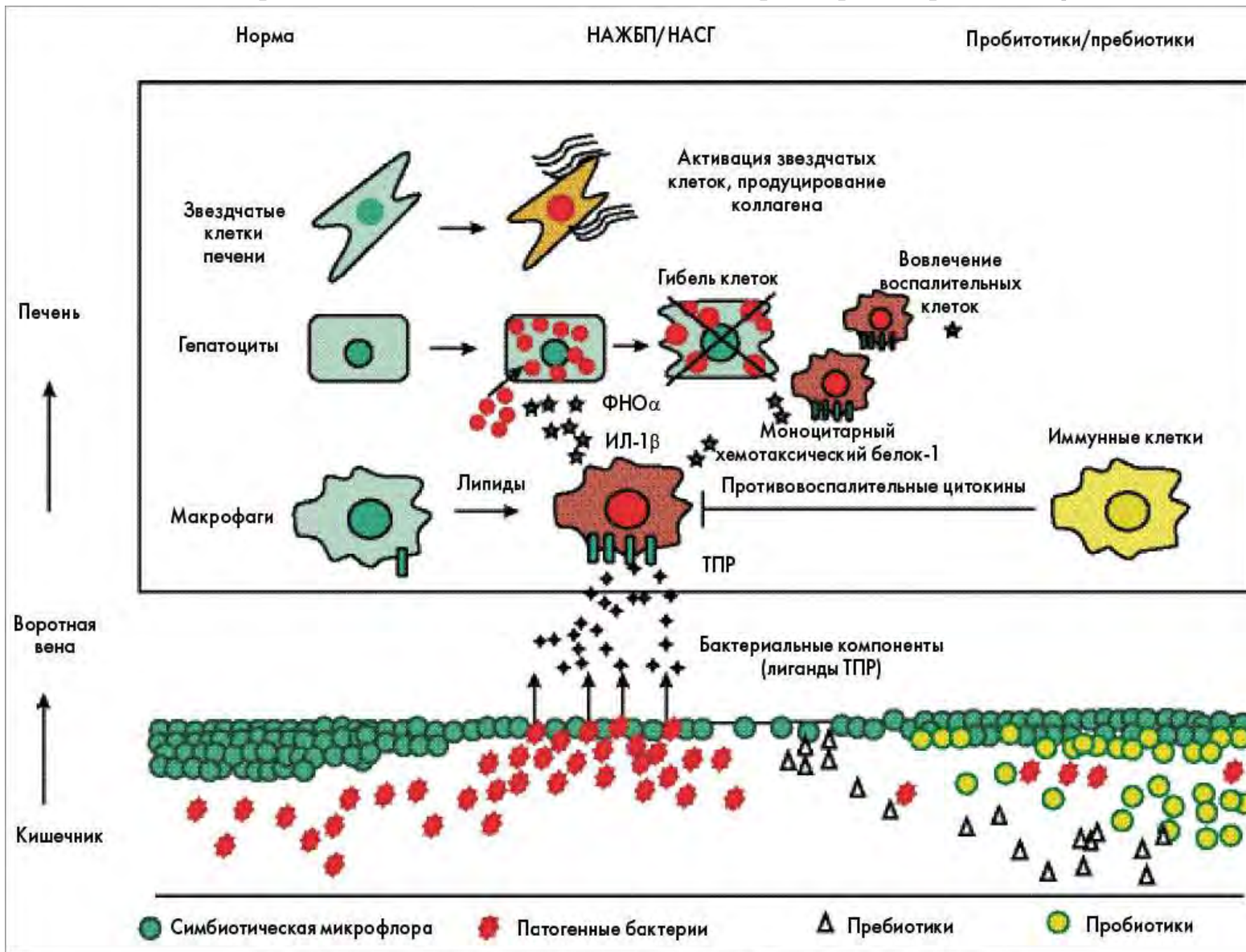


Рис. Роль кишечной микрофлоры в развитии НАСГ (Kouichi Miura, Hirohide Ohnishi, 2014)

Примечания: ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; ТПР – Толл-подобные рецепторы.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации

НАЖБП И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) зачастую страдают ожирением, имеют дислиппротеидемию, повышенный уровень печеночных ферментов и склонны к накоплению жира в печени независимо от ИМТ.

Распространенность НАЖБП также повышена среди **лиц с риском развития СД2**, который характеризуется уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4 %, повышением уровня глюкозы натощак (5,55–6,94 ммоль/л и/или нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза 7,77–11,04 ммоль/л через 2 ч после стандартного перорального глюкозотолерантного теста [ПГТТ] с 75 г глюкозы).

Риск и наличие СД2 тесно связаны с тяжестью НАЖБП, ее прогрессированием до НАСГ, развитием тяжелого фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦР), независимо от уровня печеночных ферментов.

И наоборот, выявление НАЖБП при УЗИ коррелирует с 2–5-кратным повышением риска СД2 после поправок на некоторые метаболические факторы и особенности образа жизни.

НАЖБП И СД2

Hongli Zhao, Xiangxin Song, Zhang Li в своем исследовании представляют следующие данные:

- пожилой возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), низкий уровень тромбоцитов и курение являются независимыми факторами риска **фиброза печени** у больных СД2.
- высокий ИМТ, высокое диастолическое артериальное давление и высокий уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) являются независимыми факторами риска **стеатоза печени** среди пациентов с СД2.

НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания

- Больные НАЖБП умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще, чем от заболеваний печени.
- В большинстве исследований биохимические маркеры атеросклероза (низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень триглицеридов) или воспаления (уровень высокочувствительного С-реактивного белка) и повышение уровней прокоагулянтных и протромботических факторов при НАЖБП встречаются чаще, чем у лиц без стеатоза [1].
- В оригинальном исследовании «The CARDIA Study» (2020) было выявлено, что НАЖБП связана с субклиническими изменениями структуры/функции левого желудочка (ЛЖ), которые встречаются чаще у пациентов с ожирением [2].
- Также, исследователями Lewis J.R., Mohanty S.R. были представлены свои данные о связи НАЖБП с диастолической дисфункцией ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).
- Dixon J.V. и соавторами были получены доказательства того, что АГ, особенно систолическая, является независимым предиктором неспецифического портального фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

1. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени
Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)*, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD)
и Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO)

2. J Am Heart Assoc. 2020;9:e014279. DOI: 10.1161/JAHA.119.014279

Влияние НАЖБП на распространенность ССЗ у больных с СД 2 типа



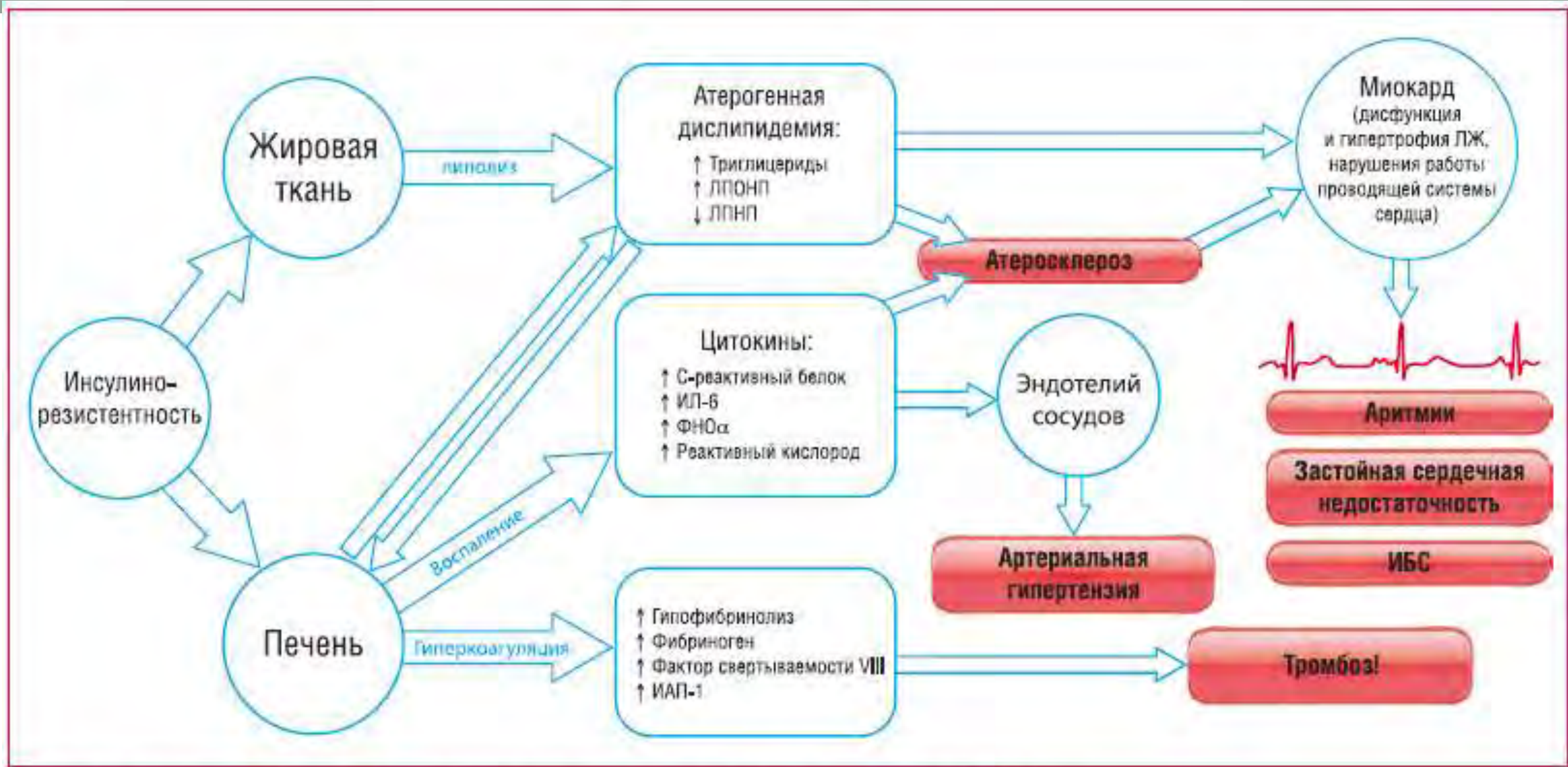
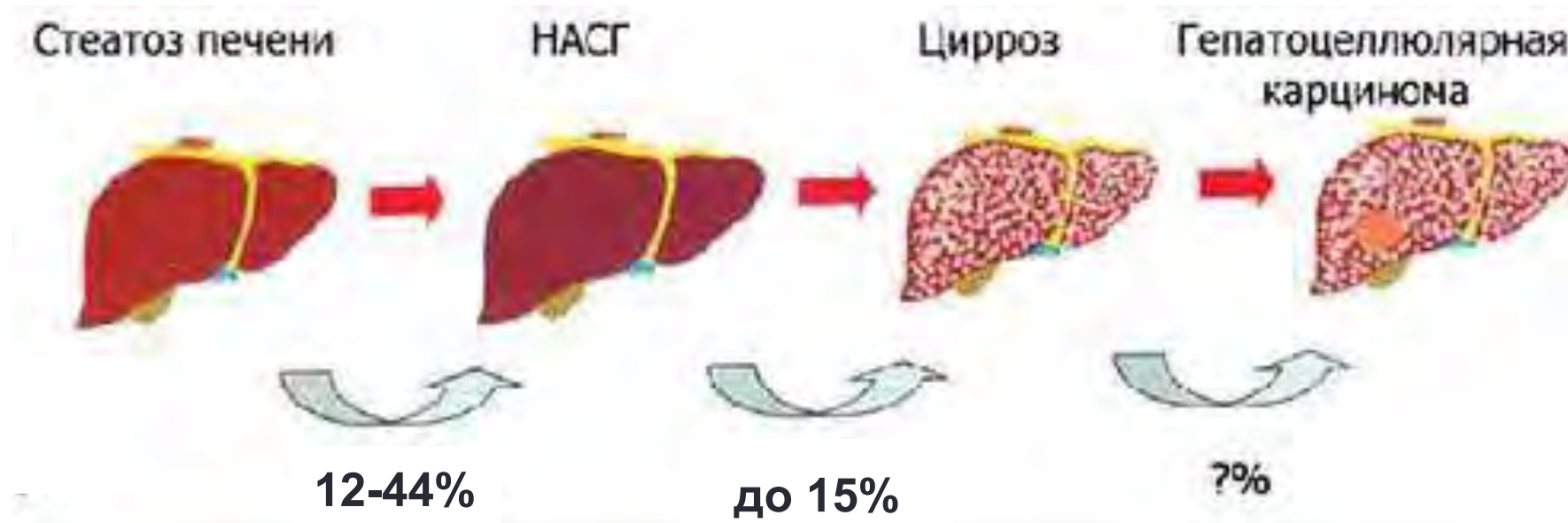
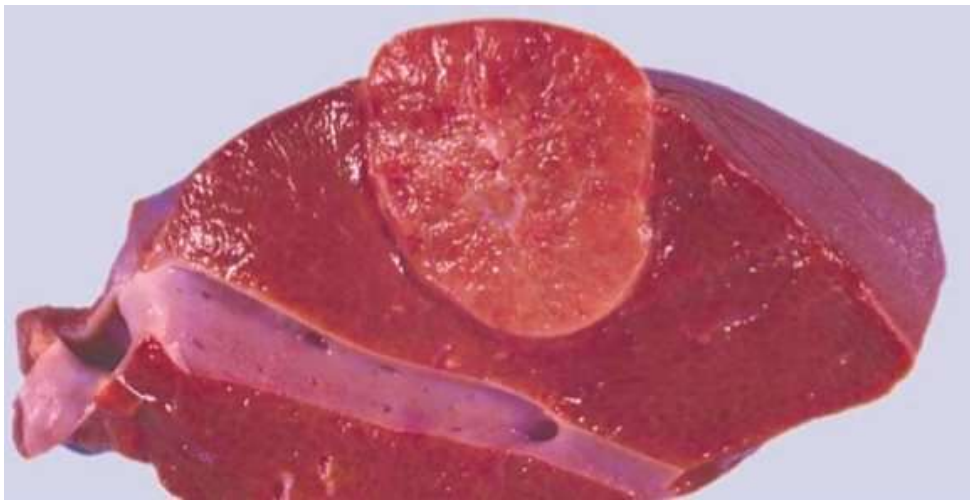


Рис. 4. Патогенез формирования сердечно-сосудистых осложнений при НАЖБП

- Течение НАЖБП в ряде случаев относительно доброкачественное, в других носит прогрессирующий характер.
- Полагают, что 10-35% взрослых лиц, исходно имеющих нормальную гистологическую картину печени, в течение жизни демонстрируют развитие ее стеатоза; далее среди них 12-44% развивают стеатогепатит; и наконец, среди последних до 15% имеют трансформацию в цирроз печени.



- Ряд экспертов считает, что многие случаи цирроза печени с неустановленной этиологией («криптогенный» цирроз, удельный вес которого достигает 30% среди циррозов печени в целом) могут быть следствием недиагностированных НАЖБП/НАСГ.
- НАЖБП рассматривается как весомый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК); критериями дополнительного повышения риска у этих больных являются возраст, высокие уровни АЛТ, тромбоцитопения (маркер повышенного темпа фиброзирования печени) и СД 2 типа.
- Показано, что при стадии фиброза >F3 риск развития ГЦК возрастает в 7 раз.
- Онкологические причины являются одной из трех наиболее распространенных причин смерти больных с НАЖБП.



Диагностика НАЖБП

1. Биохимический анализ крови – повышение уровня сывороточных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и уровня билирубина.

Степень повышения активности АсАТ и АлАТ не является точным критерием оценки тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени.

2. Липидный профиль. Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС:

- увеличение содержания триглицеридов (1,7 ммоль/л и более);
- снижение уровня холестерина ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин) [22].

Инструментальная диагностика

1. **УЗИ печени.** Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

2. Другой метод визуализации — **ультразвуковая эластография** печени (измерение контролируемого параметра затухания) — позволяет выявить стеатоз, но обладает ограниченной способностью дифференцировать его гистологические стадии.



Рисунок 6 Гиперэхогенная печень как признак стеатоза

3. При **КТ печени** основными признаками НАЖБП служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме составляет 50–75 HU);
- более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки;
- более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени (2С).



Рисунок 6. КТ печени при НАЖБП

4. Биопсия печени — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП.

- Шкала оценки активности НАЖБП (*NAFLD activity score — NAS*)
- *SAF* — полуколичественная оценка тяжести течения НАЖБП

NAS (сумма баллов)	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении × 20 (баллы)	Количество гепатоцитов с баллонной дистрофией (баллы)
0	Менее 5% (0)	Нет (0)	Нет (0)
3	5–33% (1)	1–2 фокуса (1)	Несколько (2)
6	34–66% (2)	2–4 фокуса (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка, баллы
S: стеатоз (0–3), %	Менее 5	0
	5–34	1
	34–66	2
	Более 66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Отсутствует	0
Менее 2 фокусов в пределах 1 дольки	1	
Более 2 фокусов в пределах 1 дольки	2	
F: фиброз (0–4)	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	То же и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов		0–11

Результат оценки записывают в виде индекса $S_1A_2F_3$

Неинвазивные методы диагностики:

- 1. Тест ФиброМакс** (5 биохимических показателей крови: α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ и общий билирубин).
- 2. Тест ФиброМетр** (5 показателей крови: α 2-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты).
- 3. Эластометрия** (аппарат Fibroscan). Применяется на всех стадиях фиброза.
- 4. Диагностика инсулинорезистентности:** уровень инсулина в плазме натощак (норма до 18 мкЕд/мл); расчет показателя НОМА-IR (НОМА-IR $>2,27$ – признак ИР); индекс Caro (при ИР менее 0,33).

Медикаментозная терапия НАЖБП

4 направления воздействия:

1. Стеатоз – уменьшение «жировой нагрузки» в печени.
2. Воспаление – уменьшение активности маркеров системного воспаления и гибели гепатоцитов (интерлейкины, С-реактивный белок, СОЭ, АлАТ, АсАТ).
3. Фиброз – торможение процессов фиброзирования.
4. Элиминация метаболического синдрома – повышение чувствительности тканей к глюкозе, нормализация липидного профиля.

1. Препараты, повышающие чувствительность к инсулину – метформин (улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц), *тиазолидиндионы* (усиливать липогенез в жировой ткани, что приводит к уменьшению содержания СЖК в сыворотке), *инкретиномиметики*.



2. Антиоксиданты, цитопротекторы и гиполипидемические средства

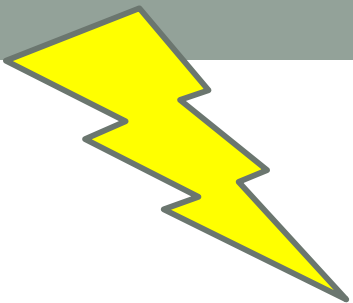
- **Витамин Е** в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего СД.
- **ω 3-, ω 6-, и ω 9-полиненасыщенные жирные кислоты** – первая линия лечения гипертриглицеридемии у больных с НАЖБП.
- **Статины** применяют для коррекции дислипидемии (симвастатин, аторвастатин 20-40 мг/с).
- **Фибраты** – коррекция повышенного уровня триглицеридов.

3. Другие лекарственные препараты:

- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Обладает несколькими плейотропными свойствами: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим.
- Комбинация УДХК и витамин Е.
- Комбинация УДХК и статинов (исследование РАКУРС).
- Эссенциальные фосфолипиды, препараты растительного происхождения (силимарин). Применяются только в странах СНГ.
- Метадоксин (лицензирован для применения при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени).
- S-аденозил-L-метионин (адеметионин).
- Глицирризиновая кислота («Фосфоглив»).

Препараты, которые проходят III фазу клинических исследований

1. Эллафибранор – агонист рецепторов PPAR альфа/бета (исследование RESOLVE-IT)
2. Обетихолевая кислота – агонист FXR (исследование REGENERATE)
3. Ценикривирок (CVC) – ингибитор CCR2\CCR5 (исследование AVRORA)
4. Белапектин (GR-MD-02) – ингибитор галектина – 3
5. Ресметиром (MGL-3196) – агонист бета-рецепторов тиреоидных гормонов
6. Арамхол – ингибитор стеарол – CoA десатуразы - 1



Авторы доклада располагают собственными данными, касающимися наблюдения за лицами с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП.

В сравнении с лицами с НАЖБП, но без диабета, среди больных с СД и НАЖБП чаще имели место:

- избыточная масса тела или ожирение (средний показатель $32,86 \pm 4,67$ кг/м²);
- АГ и хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 80% случаев;
- гипертриглицеридемия (средний показатель $2,31 \pm 0,97$ ммоль/л), снижение уровней ХС ЛПВП (средний показатель $1,39 \pm 0,90$ ммоль/л);
- при динамическом исследовании чаще наблюдалось нарастание степени выраженности ультразвуковых изменений в печени.

Отмечена статистически значимая связь между повышением уровня АЛТ, с одной стороны, и уровнями HbA1c, с давностью диабета, наличием микрососудистых его осложнений (ретинопатии, нефропатии), с другой стороны.

Серьезной проблемой у наблюдавшихся больных с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП явилась их низкая приверженность к лечению.

Выводы

1. Механизм развития НАЖБП - многофакторный процесс, который требует дальнейшего углубленного изучения.
2. Учитывая, что НАЖБП связана с компонентами МС, необходимо акцентировать внимание на пациентах с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа.
3. НАЖБП в сочетании с СД 2 типа имеет более тяжелое, прогрессирующее течение, что необходимо учитывать при ведении пациентов с СД 2 типа и рациональной коррекции терапии.
4. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.