

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ПЫЛАЕВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные
оппоненты: **Соцкая Яна Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», заведующий кафедрой внутренней медицины № 2

Ведущая
организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

Защита состоится «23» декабря 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Ракитская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается наиболее распространенным заболеванием печени, полагают, что она имеет место примерно у 20-30% лиц взрослой популяции. Актуальность изучения сочетания НАЖБП и сахарного диабета (СД) 2 типа определяется как высокой распространенностью такой комбинации, значительными экономическими затратами на лечение, так и ее существенным негативным влиянием на прогноз (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016; Mantovani A. et al., 2018; Cusi K. et al., 2020). Между этими состояниями констатируется наличие «отчетливой двунаправленной ассоциации» патологических, эпидемиологических и клинических характеристик (Younossi Z.M. et al., 2020). Так, с одной стороны, показано, что наличие СД 2 типа более чем в 2 раза повышает вероятность развития НАЖБП в целом, способствует формированию неалкогольного стеатогепатита, прогрессированию фибротических процессов, увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Diehl A.M. et al. 2017; Gastaldelli A. et al., 2019). С другой стороны, имеются доказательства примерно двукратного повышения распространенности СД 2 типа у лиц с НАЖБП; продемонстрирована тесная связь наличия у больных с диабетом НАЖБП (с развитием традиционных макрососудистых, главным образом, сердечно-сосудистых) и микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) осложнений диабета, а также с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности (Wild S.H. et al., 2018; Stefan N. et al., 2019; Багрий А.Э. и соавт., 2020). Взаимная связь НАЖБП и СД 2 типа настолько тесна, что ряд экспертов рассматривают НАЖБП в числе стандартных осложнений диабета (American Diabetes Association, 2020; Дедов И.И. и соавт., 2022). Одним из проявлений общности патогенеза НАЖБП и СД 2 типа является важная роль дислипидемии в развитии обоих этих состояний (Mantovani A. et al., 2018). Ассоциированные с диабетом инсулинорезистентность и накопление в тканях конечных продуктов гликирования тесно связаны с дислипидемией, аккумуляцией триглицеридов в гепатоцитах, что рассматривают как важнейший фактор формирования стеатоза, активации процессов воспаления, перекисного окисления липидов, повреждения клеточных мембран гепатоцитов, и в конечном итоге – развития и прогрессирования фибротических процессов в печени (Звенигородская Л.А. и соавт., 2017; Kim K.S. et al., 2019, Lee B.W. et al., 2020; Salomone F. et al., 2020).

Лечение НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа, представляет достаточно сложную задачу (Бирюкова Е.В. и соавт., 2017; Kim K.S. et al., 2019; Dufour J. F. et al., 2020). Несомненную пользу приносят изменения образа жизни, включая ограничение калоража пищи, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки, отказ от курения и другие подходы (Sechang O. et al., 2021; Carolin V. et al., 2021; Holmer M. et al., 2021). Значительно меньше данных об эффективности медикаментозных средств у таких больных (Gastaldelli A. et al., 2019; Kim K.S. et al., 2019). В их числе – различные гепатопротекторные подходы, включая эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) и ее производные, витамин Е, обетихоловую кислоту, элафибранор и другие (Fickert P.

et al., 2017; Traussnig S. et al., 2019; Yiunossi Z.M. et al., 2019; Sumida Y. et al., 2020). В последние годы более активно изучаются возможности использования при НАЖБП, в т.ч. с СД 2 типа, гиполипидемических средств (главным образом, статинов), а также разных классов сахароснижающих препаратов (Imprialos K.P. et al., 2018; Latva-Rasku A. et al., 2019; Nascimbeni F. et al., 2019; Звенигородская Л.А. и соавт., 2019).

Степень разработанности проблемы. Несмотря на продолжительное и интенсивное изучение НАЖБП и сочетания НАЖБП и СД 2 типа, в особенности, многие компоненты этой мультидисциплинарной и сложной проблемы остаются недостаточно изученными, что мотивирует продолжение исследований в этой области (Кузнецова А.С. и соавт., 2017; Sanyal A.J. et al., 2019; Cusi K. et al., 2020). Среди источников литературы, посвященных НАЖБП, доминируют не крупные исследования, с преимущественно нерандомизированной оценкой эффективности различных изолированных лечебных подходов (Malaguarnera M. et al., 2010; Xiang Z. et al., 2013; Malnick S. et al., 2020). Работ по изучению комбинации НАЖБП с СД 2 типа значительно меньше, а информация о вопросах взаимосвязи печеночных и внепеченочных проявлений при таком сочетании, проблемах коморбидности и комбинированной лечебной тактики исчерпывается лишь спорадическими сообщениями. Противоречивы данные об особенностях липидного профиля у лиц с НАЖБП при СД 2 типа (Kamal S. et al., 2017; Звенигородская Л.А. и соавт., 2019; Nascimbeni F. et al., 2019). Если о повышении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов у таких больных сообщают многие исследователи (Islam M.M. et al., 2018; Pockros P.J. et al., 2019; Sumida Y. et al., 2020), то данных о других липидных параметрах, включая аполипопротеины А1 и В, а также липопротеин (а) значительно меньше, при этом одни авторы отмечают их повышение, в то время как другие подобной тенденции не усматривают (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016; Chalasani N. et al., 2018). Крайне малочисленны сообщения о связи дислипидемии с особенностями печеночных и внепеченочных поражений при НАЖБП с СД 2 типа, а также об их роли в прогрессировании НАЖБП (Sigler M.A. et al., 2018). Весьма ограничены и данные о характере сопутствующих изменений различных органов и систем у лиц с комбинацией НАЖБП и СД 2 типа, включая сердечно-сосудистое ремоделирование, проявления метаболического синдрома, макро- и микрососудистые осложнения диабета (Stefan N. et al., 2019; Cusi K. et al., 2020; Seghang O. et al., 2021). Неоднозначны трактовки связи клинико-лабораторных и инструментальных проявлений стеатоза и фиброза печени с биохимическими и метаболическими изменениями, ассоциированными с СД 2 типа (Tapper E.V. et al., 2017; Anty R. et al., 2019; Keyur P. et al., 2020). Сохраняются противоречия в оценке эффективности гиполипидемической терапии у лиц с НАЖБП как в целом, так и при сочетании НАЖБП с диабетом (Imprialos K.P. et al., 2018; Pose E. et al., 2019; Kim K.S. et al., 2019). Если одни авторы считают целесообразным применение статинов у таких больных, то другие эту точку зрения не поддерживают (Chalasani N. et al., 2018). Не установлены предпочтительные дозировки препаратов этой группы для рассматриваемого контингента больных, не определены возможности применения

статинов в сочетании с ингибитором адсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом при НАЖБП с СД 2 типа (Sigler M.A. et al., 2018). Практически отсутствуют данные о сочетанном применении различных режимов гиполипидемической терапии с гепатопротекторными и сахароснижающими средствами, включая новые перспективные классы лекарственных препаратов с органопротекторным потенциалом, такие как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (Eriksson J.W. et al., 2018; Zelniker T.A. et al., 2019). Все это не позволяет адекватно прогнозировать как течение НАЖБП при СД 2 типа, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий (Mantovani A. et al., 2018; Куфтова Ю.В. и соавт., 2018).

Таким образом, продолжение научного поиска в отношении исследования особенностей дислипидемии, ее роли в развитии печеночных и внепеченочных проявлений при НАЖБП с СД 2 типа, включая коморбидные состояния, прогнозирование прогрессирования НАЖБП у лиц с диабетом, а также разработка и обоснование критериев эффективности комбинации гиполипидемических, гепатопротекторных и сахароснижающих подходов представляется обоснованным, т. к. будет способствовать повышению качества диагностики и лечения этой категории больных.

Цель исследования – установить факторы риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа и определить критерии эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

Задачи исследования

1. У больных с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа оценить демографические особенности, а также данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований, в сопоставлении с группами больных с НАЖБП без диабета и практически здоровых лиц.

2. Оценить взаимосвязь клинико-лабораторных эмпирических индексов вероятности печеночного фиброза, ультразвуковых особенностей печени, ее жесткости по данным ультразвуковой транзиентной эластометрии, особенностей стеатоза по данным компьютерной томографии с давностью СД 2 типа, его компенсацией, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, а также параметрами липидного профиля.

3. Изучить концентрации провоспалительных и профибротических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, альдостерон, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

4. Провести анализ коморбидности при НАЖБП с СД 2 типа, включая проявления метаболического синдрома, макро- и микрососудистые осложнения диабета.

5. На основании данных проспективного наблюдения установить факторы риска прогрессирования НАЖБП у лиц с СД 2 типа.

6. У больных с НАЖБП с СД 2 типа исследовать эффективность и безопасность различных режимов использования гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

7. Разработать и обосновать критерии эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Объект исследования: больные с НАЖБП и сопутствующим СД 2 типа.

Предмет исследования: клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных НАЖБП с СД 2 типа, особенности лабораторных эмпирических индексов вероятности печеночного фиброза, липидного профиля, ультразвуковых особенностей печени, ее жесткости по данным ультразвуковой транзиентной эластометрии, особенностей стеатоза по данным компьютерной томографии, уровней провоспалительных и профибротических биомаркеров, динамика печеночных и липидных параметров на фоне применения комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

Научная новизна

У больных с НАЖБП с СД 2 типа установлено наличие проявлений ремоделирования сердечно-сосудистой системы, нарушений липидного обмена и изменений систем провоспалительных и профибротических биомаркеров. Впервые доказано наличие связи клинико-лабораторных и инструментальных проявлений НАЖБП при СД 2 типа с перенесенным инфарктом миокарда, наличием фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности и гипотиреоза, а также со значениями триглицеридно-глюкозного индекса. На основании данных проспективного наблюдения за больными определены факторы риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа. Впервые установлены более значимые гепатопротекторные и благоприятные метаболические эффекты комбинации урсодезоксихолевой кислоты с умеренными дозами статинов и эзетимибом в сравнении с эссенциальными фосфолипидами в сочетании с низкими дозами статинов, показана удовлетворительная переносимость статинов и эзетимиба у этой категории больных. Выявлены более значимые позитивные эффекты спиронолактона в сравнении с витамином Е, а также дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами. Впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные данные о связи клинико-лабораторных и инструментальных параметров поражения печени, особенностей течения диабета, показателей липидного профиля и метаболических индексов, а также концентраций провоспалительных и профибротических биомаркеров дают возможность уточнить факторы риска прогрессирования НАЖБП у лиц с СД 2 типа. Установленная взаимосвязь особенностей печеночных поражений с коморбидными состояниями, включая компоненты метаболического синдрома, сердечно-сосудистые нарушения, микрососудистые осложнения диабета и гипотиреоз, дают основание рассматривать НАЖБП в качестве одного из системных проявлений СД 2 типа. Полученные в проспективном наблюдении данные об удовлетворительной переносимости и благоприятных печеночных и метаболических эффектах позволили обосновать критерии эффективности

комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, общеклинические и биохимические исследования, оценка уровней гликемии, липидного профиля, метаболических индексов), подсчет эмпирических клинико-лабораторных индексов вероятности печеночного фиброза, инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковые методы исследования печени, включая ультразвуковую транзитную эластометрию, компьютерная томография, пункционная биопсия печени), статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики НАЖБП у больных с СД 2 типа тесно взаимосвязаны с ожирением, гиперурикемией, гиперлипидемией, сердечно-сосудистыми поражениями, микрососудистыми осложнениями диабета и гипотиреозом, что подчеркивает общность компонентов метаболического континуума при перечисленных состояниях.

2. Установленные особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы, нарушений липидного обмена и метаболических индексов, изменений систем провоспалительных и профибротических биомаркеров обосновывают тесный характер разнонаправленного взаимодействия внепеченочных и печеночных факторов в формировании и прогрессировании НАЖБП при СД 2 типа.

3. Более высокий риск прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа ассоциирован с такими факторами, как курение, ожирение, значительная давность диабета, наличие диабетических микрососудистых осложнений, гиперурикемия, гиперлипидемия, исходно повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), маркеров ультразвуковой жесткости печени, концентраций высокочувствительного С-реактивного белка и альдостерона крови.

4. Использование комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения у лиц с НАЖБП с СД 2 типа удовлетворительно переносится, способствует благоприятным изменениям липидного спектра, параметров печеночного поражения и оказывает позитивные метаболические эффекты.

5. Подходами выбора в составе комбинированного лечения больных с НАЖБП с СД 2 типа являются использование сочетания урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с умеренными дозами статинов, а при необходимости – и с эзетимибом, применение спиронолактона, а среди сахароснижающих средств – дапаглифлозина.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность данных, представленных в работе, обосновывается достаточным объемом проанализированного материала по теме НАЖБП и СД 2 типа, использованием методик исследований, в том числе клинико-лабораторных и инструментальных, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает

сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на научно-практической интернет-конференции «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней» (Донецк, 2020); IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает ... болезнь» (Донецк, 2020); IX Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022), научно-практической конференции «Сахарный диабет в практике врача-интерниста» (Донецк, 2022); республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Донецк, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделений гастроэнтерологии, эндокринологии Дорожной клинической больницы станции Донецк, отделений терапии, гастроэнтерологии, эндокринологии Городской клинической больницы № 3, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1, внутренних болезней №2, терапии ФИПО имени проф. А.И.Дядыка ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 1 глава «Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа» в монографии «Сахарный диабет», 3 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 202 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 166 источников, иллюстрирована 20 рисунками и 23 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В проспективном наблюдении участвовали 127 больных (54 мужчины – 42,5% и 73 женщины – 57,5%, возраст – $58,9 \pm 10,2$ года), имевших НАЖБП в сочетании с СД 2 типа. Давность диабета (от момента установления диагноза СД 2 типа) составила $9,14 \pm 2,74$ года. Длительность наблюдения за больными с НАЖБП и СД 2 типа была $11,3 \pm 2,4$ месяца. Группы контроля составили 30 больных с НАЖБП без диабета и 30 практически здоровых лиц, обе эти контрольные группы были сопоставимы с основной по демографическим характеристикам.

Наличие НАЖБП устанавливали в соответствии с имеющимися отечественными и международными рекомендациями, для чего проводили полноценное клинико-лабораторное и инструментальное исследование,

направленное на исключение вирусных, токсических, опухолевых и иных поражений печени; НАЖБП при этом рассматривали как диагноз исключения. Тщательно собирали анамнез в отношении употребления больными алкогольных напитков, при их потреблении выше 1 дозы (10 мл этанола) в сутки независимо от пола НАЖБП исключали. Для установления диагноза НАЖБП, в соответствии с рекомендациями (Chalasanı N. et al., 2018; Xavier S.A. et al., 2021), считали необходимым наличие более 2 баллов по ультразвуковой шкале US-FLI. Диагноз СД 2 типа, его особенности (наличие декомпенсации, микро- и макрососудистых осложнений), а также целевые цифры гликемии в процессе применения сахароснижающих препаратов устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов (Дедов И.И. и соавт., 2022).

У всех больных оценивали жалобы, осуществляли сбор анамнеза и полноценное объективное обследование, всем проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Особое внимание обращали на такие жалобы и особенности анамнеза, которые могли бы быть связаны с заболеваниями печени. У всех по общепринятым методикам неоднократно в динамике выполняли общие анализы крови и мочи, оценивали уровни АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина (включая общий, прямой и непрямой), глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1C), креатинина, мочевой кислоты, параметров липидного спектра (общего холестерина, ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов). Применяли анализаторы биохимические АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), Россия и «Olympus AU-640», Германия; использовали наборы производства Россия и Молдова. Среди липидных параметров с помощью иммуноферментного метода определяли уровни аполипопротеина А1 (Human Apo A1 ELISA Kit, США), аполипопротеина В (Human Apo B ELISA Kit, США) и липопротеина (а) (Human Lp(a) ELISA Kit, США). Содержание инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия. Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- α , интерлейкина-6, альдостерона и сосудистого эндотелиального фактора роста оценивали у 84 больных с НАЖБП с СД 2 типа, у 20 больных с НАЖБП без диабета и у 20 лиц контрольной группы.

С целью оценки вероятности фибротической трансформации печени при НАЖБП определяли несколько рекомендуемых и валидизированных для этой цели эмпирических клиничко-лабораторных индексов, включая отношение АСТ / АЛТ; индекс APRI = [АСТ измеренная (Ед/л) / АСТ (верхняя граница нормы, Ед/л)] x [100 / количество тромбоцитов (x 10⁹/л)]; индекс FIB-4 = [возраст (годы) x АСТ (Ед/л)] / [количество тромбоцитов (x 10⁹/л) x $\sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$]; и индекс NFS = 1,675 + [0,037 x возраст (годы)] + [0,094 x индекс массы тела (кг/м²)] + [1,13 x гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0)] + [0,99 x АСТ / АЛТ] – [0,013 x

количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) – $[0,66 \times \text{уровень альбумина крови (г/дл)}]$. Также подсчитывали ряд индексов, характеризующих особенности метаболических нарушений у больных с СД 2 типа, в том числе индекс инсулиночувствительности $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)} / 22,5$; индекс глюкозотоксичности $\text{НОМА-B} = 20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)} / (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5)$; триглицеридно-глюкозный индекс = $\ln [\text{триглицериды натощак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натощак (мг/дл)}] / 2$.

С целью установления наличия и особенностей коморбидных факторов проводились осмотры больных смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости по общепринятым методикам выполнялись соответствующие дополнительные исследования. Для оценки особенностей сопутствующего сердечно-сосудистого ремоделирования в соответствии со стандартными рекомендациями выполняли электрокардиографические и эхокардиографические исследования, ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, оценивали вазореактивность плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства в соответствии со стандартным протоколом выполняли у всех больных, в т. ч. неоднократно в динамике. Использовали ультразвуковые аппараты SSA-580A Nemio XG («TOSHIBA», Япония) с конвексным датчиком 3-6 МГц, SonoScape S20/S20Pro (Китай) с датчиком 2-6 МГц, с целью полуколичественной оценки ультразвуковых характеристик, ассоциированных с наличием стеатоза печени, использовали подсчет ультразвукового индекса US-FLI (Chalasanı N. et al., 2018; Xavier S.A. et al., 2021). Для этого оценивали соотношение эхоконтрастирования печени и правой почки, дистальное затухание ультразвукового сигнала в глубоких отделах печени, недостаточно четкую визуализацию внутривисцеральных сосудов, стенки желчного пузыря и диафрагмы, а также наличие областей с накоплением жира в паренхиме печени.

У 69 больных с НАЖБП и СД 2 типа, 20 лиц с НАЖБП без диабета и 20 лиц контрольной группы выполняли двухмерную ультразвуковую транзитную эластометрию, применяли аппарат ECHOSENS FibroScan 502 Touch («ECHOSENS», Франция), измеряли затухание ультразвукового сигнала с помощью запатентованной технологии CAP™. Жесткость ткани печени оценивали в кПа, на основании чего выделяли F0-F4 стадии ее фиброза.

72 больным с целью оценки наличия и степени выраженности стеатоза печени выполняли спиральную компьютерную томографию, использовали компьютерный томограф «BRILLIANCE CT 64 SLISE» («Philips», Нидерланды). Особое внимание обращали на определение рентгенологической плотности печени и ее отношение к рентгенологической плотности селезенки (Wells M. et al., 2020).

Пункционную биопсию печени с использованием стандартных рекомендаций под ультразвуковым контролем (сканер APLIO 500, «TOSHIBA», Япония, датчик 3,5 МГц, игла 14 G, 150 мм) выполняли 12 больным с НАЖБП и СД 2 типа, во всех случаях показаниями являлась необходимость в дифференциальной диагностике НАЖБП с другими заболеваниями печени.

Гистологические препараты по общепринятым методикам окрашивали гематоксилином и эозином, а также с использованием окрашивания PAS. Применяли световой микроскоп Primo Star («Zeiss», Германия). Для оценки степени выраженности ассоциированных с НАЖБП изменений структуры ткани печени использовали шкалу NAS.

Всем больным с НАЖБП и СД 2 типа настойчиво советовали соблюдение стандартных рекомендаций по изменению образа жизни, включая снижение избыточной массы тела, умеренную регулярную физическую активность, ограничение калорийности пищи, уменьшение потребления поваренной соли, отказ от курения и употребления алкоголя. Кроме этого, больным назначали адекватное сахароснижающее лечение, а также органопротекторную терапию (вазо-, кардио-, рено-, церебропротекторную и др.) в соответствии с имеющимися у них клиническими ситуациями. Целевые уровни HbA1C составляли 6,5-7,0%. По разным причинам, в т. ч. из-за недостаточной приверженности к лечению, стабильное применение назначенных лекарственных средств и соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни оказалось возможным у 68 из 127 больных с НАЖБП и СД 2 типа (53,5%). Все они удовлетворяли заранее установленным критериям включения в исследование и исключения из него.

Критериями включения в исследование были: возраст 18-90 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа, наличие клинико-лабораторных и инструментальных проявлений НАЖБП (обязательно с уровнями ультразвукового индекса US-FLI > 2), приверженность к выполнению немедикаментозных лечебных подходов и к соблюдению адекватных отечественным и международным требованиям рекомендаций по сахароснижающей и органопротекторной терапии, отсутствие противопоказаний к применению эссенциальных фосфолипидов, УДХК, статинов, эзетимиба, спиронолактона, витамина E и дапаглифлозина, наличие информированного согласия на участие больного в исследовании. Критерии исключения составляли: наличие вирусных, токсических (включая употребление алкоголя) и опухолевых поражений печени на момент проведения исследования или в анамнезе, наличие желчно-каменной болезни, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе наркомании, психических расстройств, отказ от участия в исследовании. Эти 68 больных вошли в запланированное перекрестное рандомизированное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности комбинированного гиполипидемического, гепатопротекторного и сахароснижающего лечения, схема протокола которого представлена на рисунке 1. Как видно из рисунка, перекрестный характер протокола предусматривал два вида рандомизации: сначала на группы А и Б, затем повторно на группы В и Г. Вне зависимости от этой рандомизации выделяли группу больных, получавших в качестве компонента сахароснижающей терапии дапаглифлозин, и группу больных, этот препарат не получавших. Сравнение дапаглифлозина с другими сахароснижающими препаратами не было рандомизировано. На 2, 4, 8, 16 неделях наблюдения предусматривали визиты больных к врачу, в ходе которых оценивали в динамике общеклинические и биохимические показатели, учитывали возможные побочные эффекты лечения,

осуществляли коррекцию дозировок лекарственных средств. По завершении исследования повторяли общеклинические исследования, УЗИ печени, окончательно оценивали эффективность и безопасность лечения, выполняли клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, а также статистическую обработку.



Рисунок 1 – Схема протокола перекрестного проспективного открытого исследования эффективности и безопасности гепатопротекторных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа

Примечания. Низкие дозы статинов – аторвастатин 10 мг/сут или розувастатин 5 мг/сут; их умеренные дозы – аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин 10-20 мг/сут.

С целью установления критериев прогнозирования эффективности комбинированного лечения НАЖБП в сочетании с СД 2 типа результаты, полученные в ходе данного перекрестного рандомизированного проспективного открытого исследования, сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями. При этом выделяли больных, у которых проводимое лечение оказалось более эффективным и безопасным. Критериями этого считали следующие условия: во-первых, благоприятные сдвиги не менее 3

из следующих параметров – снижение уровней АЛТ, индексов NFS, US-FLI, НОМА-IR, триглицеридно-глюкозного, а также жесткости ткани печени по данным двухмерной ультразвуковой транзистентной эластометрии на $> 20\%$ по сравнению с исходной величиной, повышение индекса НОМА-В на $> 20\%$ в сравнении с исходной величиной, уменьшение уровня ХС ЛПНП и/или триглицеридов на $> 50\%$ в сравнении с исходной величиной; во-вторых, уменьшение уровней HbA1C до значений $< 7\%$; в третьих, удовлетворительную переносимость применявшихся препаратов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических и непараметрических методик, рекомендуемых для статистического анализа исследований в сфере медицины (Петри А, Сабин К., 2021). Непрерывные данные с нормальным распределением представлены как средние \pm стандартное отклонение; при отсутствии нормального распределения непрерывные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах. Категориальные данные представлены в виде процентов. Сравнение непрерывных данных выполняли с помощью t-теста Стьюдента или непараметрического теста Манна-Уитни (при необходимости). Статистические взаимосвязи между показателями оценивали с помощью линейного регрессионного анализа. С целью установления факторов риска прогрессирования НАЖБП, а также критериев эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера, а также критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для всех примененных тестов уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследованных больных с НАЖБП с СД 2 типа 84,3% составляли лица в возрасте от 50 до 70 лет; 51,2% имели индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; 33,7% курили. 67,7% лиц с НАЖБП и СД 2 типа совершенно не употребляли спиртного, а у 32,3% прием алкоголя был минимальным и не превышал допустимые для НАЖБП границы. Больные с НАЖБП в сравнении со здоровыми лицами, а также с лицами с НАЖБП без диабета имели статистически значимо более высокие средние величины индекса массы тела, артериального давления, глюкозы крови, HbA1C, мочевой кислоты и креатинина, а также более значительный стаж курения. Уровни общего холестерина $> 6,0$ ммоль/л имели место у 61,4% больных, ХС ЛПНП $> 4,8$ ммоль/л для мужчин и $> 4,5$ ммоль/л для женщин – у 74,0%, триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л – у 80,3%, аполипопротеина А1 $< 1,08$ мг/мл для мужчин и $< 1,04$ мг/мл для женщин – у 57,4%, аполипопротеина В $> 1,33$ мг/мл – у 65,4%, липопротеина (а) > 180 мкг/мл – у 44,9%. Эти данные дополняют имеющиеся в литературе данные о связи между НАЖБП, с одной стороны, и ожирением, артериальной гипертензией, гипер- и дислипидемией, гиперурикемией и курением, с другой стороны (Cusi K., 2020); они подчеркивают особенно выраженную при сочетании с СД 2 типа тенденцию для формирования многокомпонентных кластеров факторов печеночного и сосудисто-эндотелиального риска (Mantovani A. et al., 2018).

Распространенными среди больных с НАЖБП и СД 2 типа явились проявления сердечно-сосудистого ремоделирования. В сравнении с лицами

контрольной группы у них были статистически значимо выше средние значения размеров и индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), поперечного размера левого предсердия, толщины комплекса интима-медиа и скоростных параметров кровотока в брахиоцефальных артериях, но достоверно ниже – величины фракции выброса ЛЖ, отношения Е/А трансмитрального кровотока и показателей сосудистой реактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, $p < 0,05$. У 51,2% больных имелись электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ, у 37,2% – перенесенного инфаркта миокарда, у 18,1% – пароксизмальная фибрилляция предсердий. Отмеченные при НАЖБП и СД 2 типа такие коморбидные сердечно-сосудистые нарушения, как дилатация и гипертрофия ЛЖ, а также его систолическая и диастолическая дисфункция, в свою очередь являются следствием сочетания имеющихся у многих таких больных ишемической и диабетической кардиомиопатии (Wild S.H. et al., 2018). Выявленные в работе признаки сердечно-сосудистого ремоделирования подчеркивают полиморфизм и системный характер нарушений, развивающихся в различных органах вследствие присущих как НАЖБП, так и СД 2 типа, дисметаболических процес сов (Багрий А.Э. и соавт., 2020) (в особенности, связанных с гипергликемией и гиперлипидемией).

При анализе особенностей клинической картины было отмечено, что у 54,3% больных с НАЖБП и СД 2 типа отсутствовали какие-либо жалобы, которые могли бы быть связаны с заболеваниями печени; на нередко малосимптомный характер течения печеночного поражения в подобных случаях указывают и другие исследователи (Mantovani A. et al., 2018; Lee B.W. et al., 2020). Умеренная гепатомегалия присутствовала в 62,2% случаев. 70,1% больных вели малоподвижный образ жизни; у 26,8% имелась сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, у 19,7% среди женщин синдром склерокистозных яичников; в 45,6% наблюдений имелась перенесенная в течение последних 2 лет инфекция COVID-19; в 75,6% – ожирение и/или СД 2 типа в семейном анамнезе.

Повышение АЛТ при НАЖБП с СД 2 типа было представлено в 56,7% случаев, АСТ – в 38,6%, щелочной фосфатазы – в 14,2%, гамма-глутамилтранспептидазы – в 40,9%, общего билирубина – в 30,7%, во всех случаях такое повышение имело умеренную степень выраженности. Достаточно часто отмечалось увеличение эмпирических клинико-лабораторных индексов вероятности фиброза печени, составив для отношения АСТ / АЛТ 33,9%, APRI – 72,4%, FIB-4 – 81,9%, NFS – 38,6%. Лабораторные печеночные показатели и индексы имели отчетливые связи с дислипидемией, гипергликемией и инсулинорезистентностью.

С учетом важности дислипидемии в развитии как НАЖБП, так и СД 2 типа, представилось важным проанализировать особенности параметров липидного спектра у наблюдавшихся лиц с НАЖБП и СД 2 типа. Таблица 1 демонстрирует достоверно более высокие концентрации общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов и липопротеина (а), и отчетливо более низкие величины аполипопротеина А1 у лиц с повышенными уровнями АЛТ и индекса NFS в сравнении с более низкими значениями этих печеночных параметров. Связи липидных и печеночных параметров в различных подгруппах больных с НАЖБП

с СД 2 типа были также подтверждены с использованием регрессионного анализа. Все эти данные отражают важную роль гипер- и дислипидемии в процессах становления и прогрессирования НАЖБП (Bichitra P. et al., 2022); также, возможно, что взаимосвязь между этими факторами имеет двунаправленный характер.

Таблица 1 – Показатели липидного спектра у больных с НАЖБП с СД 2 типа на момент первого обследования, медиана [1 и 3 квартили]

Показатели	Уровни АЛТ		Индекс NFS	
	Норма (n = 55)	Повышены (n = 72)	≤ 0,676 (n = 78)	> 0,676 (n = 49)
Общий холестерин, ммоль/л	6,61 [5,19; 7,81]	6,92 [5,84; 8,43] *	6,49 [5,23; 7,71]	7,29 [5,88; 8,64] *
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,18 [3,17; 5,73]	4,69 [3,56; 6,07] *	4,23 [3,20; 5,68]	4,75 [3,49; 6,11] *
Триглицериды, ммоль/л	1,63 [1,39; 2,37]	1,98 [1,51; 2,74] *	1,68 [1,41; 2,64]	2,14 [1,56; 2,86] *
Аполипопротеин А1, мг/мл	1,41 [1,07; 1,95]	1,23 [0,82; 1,64] *	1,47 [0,98; 1,91]	1,12 [0,74; 1,57] *
Аполипопротеин В, мг/мл	1,11 [0,71; 1,53]	1,17 [0,77; 1,68]	1,12 [0,70; 1,48]	1,21 [0,83; 1,81]
Липопротеин (а), мкг/мл	122,0 [82,7; 296,3]	187,6 [96,2; 397,6] *	137,7 [74,9; 317,5]	193,5 [94,8; 389,5] *

Примечания. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; * – различия значений между уровнями показателя в группах с разными уровнями АЛТ и индекса NFS достоверны, $p < 0,05$.

Больные с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа более высокие уровни провоспалительных и профибротических биомаркеров, причем различия оказались достоверными при сравнении как с группой здоровых лиц, так и с больными НАЖБП без диабета. Так, среднее содержание высокочувствительного С-реактивного белка у больных с НАЖБП с СД 2 типа составило $4,83 \pm 1,03$ МЕ/л, у больных с НАЖБП без диабета – $2,78 \pm 0,81$ МЕ/л, у здоровых $2,35 \pm 0,73$ МЕ/л; уровни TNF- α соответственно были $6,59 \pm 1,24$, $5,73 \pm 1,19$ и $4,54 \pm 0,91$ пг/мл; интерлейкина-6 – соответственно $6,74 \pm 1,17$, $4,93 \pm 0,97$ и $4,12 \pm 1,08$ пг/мл; альдостерона – соответственно $66,2 \pm 11,3$, $51,7 \pm 9,4$ и $42,3 \pm 7,4$ пг/мл и сосудистого эндотелиального фактора роста – соответственно $398,9 \pm 74,7$, $313,4 \pm 69,1$ и $268,3 \pm 117,2$ МЕ/мл, для различий группы НАЖБП с СД 2 типа с другими группами все $p < 0,05$. Среди лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа средние значения всех изученных биомаркеров оказались достоверно выше у больных с уровнями индекса NFS $> 0,676$ в сравнении с теми, у кого величина этого индекса была ниже, $p < 0,05$. Отмеченные взаимосвязи демонстрируют важную роль процессов хронического воспаления и избыточного коллагенообразования при НАЖБП, в т.ч. в сочетании с СД 2 типа (Gastaldelli A. et al., 2019).

Величины использованного в работе ультразвукового индекса US-FLI, отражающего процесс печеночного стеатоза, а также показатели жесткости ткани печени и доля лиц с ультразвуковыми стадиями F2-F3 фиброза печени, по данным двухмерной ультразвуковой транзистентной эластометрии, оказались достоверно выше у больных с НАЖБП с СД 2 типа в сравнении с лицами с НАЖБП без диабета. В пределах группы НАЖБП с СД 2 типа эти ультразвуковые показатели были связаны с уровнями HbA1C, давностью диабета, индексами НОМА-IR и NFS, уровнями альдостерона крови. При выполнении компьютерной томографии снижение отношения плотности печени к плотности селезенки было отмечено в 93,1% случаев, абсолютная величина плотности печени < 40 Нц – в 63,9%, разница в плотности печени и селезенки > 10 Нц – в 79,2% случаев. Снижение плотности печени, рассматриваемое как свидетельство стеатоза, имело связь с вышеперечисленными клинико-лабораторными и ультразвуковыми индексами. Биопсия печени выполнена у небольшого количества больных, однако данные гистологического исследования печени у этих лиц были весьма показательными. Отмечена широкая вариабельность выраженности стеатоза, лобулярного воспаления, вакуольной дистрофии гепатоцитов, фиброзных изменений печеночных структур. Лица с более значительной степенью этих изменений (в совокупности оценивавшейся по шкале NAS) имели отчетливое повышение лабораторных и инструментальных индексов, ассоциированных с НАЖБП. В совокупности приведенные данные свидетельствуют о ряде существенных клинико-лабораторных и инструментальных отличий лиц с НАЖБП и СД 2 типа от больных с НАЖБП без диабета. Полноценное обследование рассматриваемой категории больных с использованием современных методов и подсчетом информативных индексов позволяет адекватно оценивать выраженность стеатоза и фиброза печени; полученные данные необходимо использовать для улучшения прогнозирования течения НАЖБП при СД 2 типа.

НАЖБП тесно связана как с проявлениями метаболического синдрома, так и с СД 2 типа. Ряд авторов рассматривает НАЖБП как печеночное проявление метаболического синдрома (Younossi Z.M. et al., 2020). Высокая частота НАЖБП при СД 2 типа обуславливает и значительную распространенность ее у больных с различными диабетическими макро- и микрососудистыми осложнениями. В то же время характер связи НАЖБП, сочетающейся с СД 2 типа, с такими особенностями больных, как ожирение, гиперурикемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий, диабетические нефропатия, ретинопатия и нейропатия, а также с ассоциированными с диабетом тиреоидными нарушениями требует дальнейшего изучения, поскольку имеющиеся в литературе данные по этим вопросам нередко разрознены и неоднозначны (Кузнецова А.С. и соавт., 2018; Wild S.H. et al., 2018; Куфтова Е.В. и соавт., 2018). Проведенные в настоящей работе клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления позволили установить наличие многообразных статистически значимых взаимосвязей между НАЖБП и разнообразными коморбидными факторами, включая компоненты метаболического синдрома, особенности микро- и макрососудистых осложнений диабета. Так, с уровнем индекса массы тела

больных с НАЖБП оказались связаны концентрации АЛТ, значения индексов APRI, NFS, шкалы US-FLI, параметров ультразвуковой транзитной эластометрии, триглицеридно-глюкозного индекса. Кроме того, отмечены связи индексов NFS, НОМА-IR, НОМА-B, а также уровней высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- α и интерлейкина-6 с таким маркером, как отношение окружности талии к окружности бедер. Важной является отмеченная связь между значениями урикемии и особенностями НАЖБП, включая уровни АЛТ, клинико-лабораторные и инструментальные индексы печеночного фиброза, НОМА-IR, концентрации альдостерона и интерлейкина-6 в крови, что иллюстрирует комплексный характер взаимодействия патофизиологических факторов, участвующих в развитии НАЖБП, метаболического синдрома и СД 2 типа (Cusi K, 2020; Stefan N. et al., 2019). Обращает на себя внимание также отмеченная статистически значимая связь уровней триглицеридно-глюкозного индекса с уровнями АЛТ; учитывая достаточно несложный подсчет и приемлемую информативность этого индекса по данным литературы (Li-Chan T. et al., 2022) и собственным данным авторов, он может явиться ценным и недорогим индексом, применимым для оценки особенностей НАЖБП при СД 2 типа (Рисунок 2).

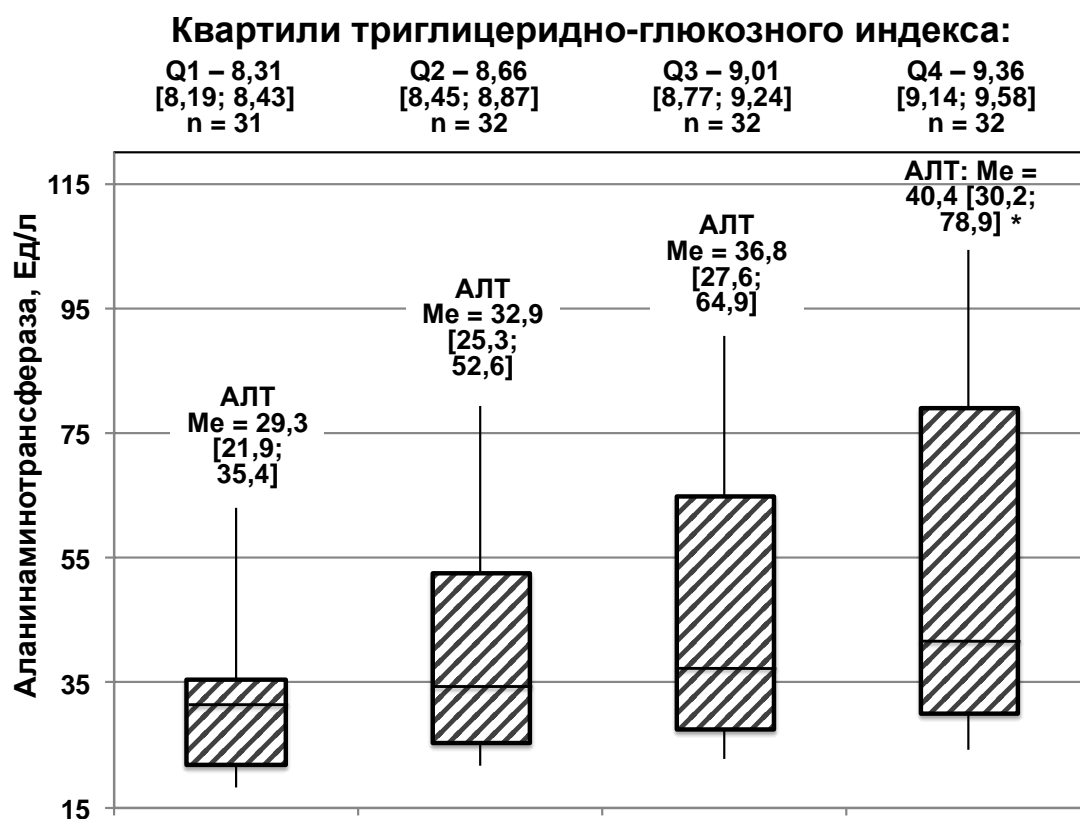


Рисунок 2 – Нарастание уровней АЛТ по квартилям триглицеридно-глюкозного индекса

Примечание. «Box-and-whiskers plot», указаны значения медианы, 1 и 3 квартилей, а также минимум и максимум. * тенденция достоверна, $p < 0,05$

При анализе связей между макрососудистыми осложнениями диабета и характером НАЖБП также был выявлен ряд существенных закономерностей. Так, клинико-лабораторные и инструментальные показатели печеночного стеатоза и

фиброза оказались связаны с перенесенным инфарктом миокарда, наличием фибрилляции предсердий и ХСН. Необходимо в связи с этим подчеркнуть, что особенности НАЖБП оказались связанными не только с ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ (< 40%), но и с ХСН с сохранной его фракцией ($\geq 50\%$), что свидетельствует о возможной патофизиологической общности всех этих состояний при СД 2 типа (с универсальным участием в их патогенезе таких факторов, как инсулинорезистентность, липо- и глюкозотоксичность и др.) (Stefan N. et al., 2019), Рисунок 3.

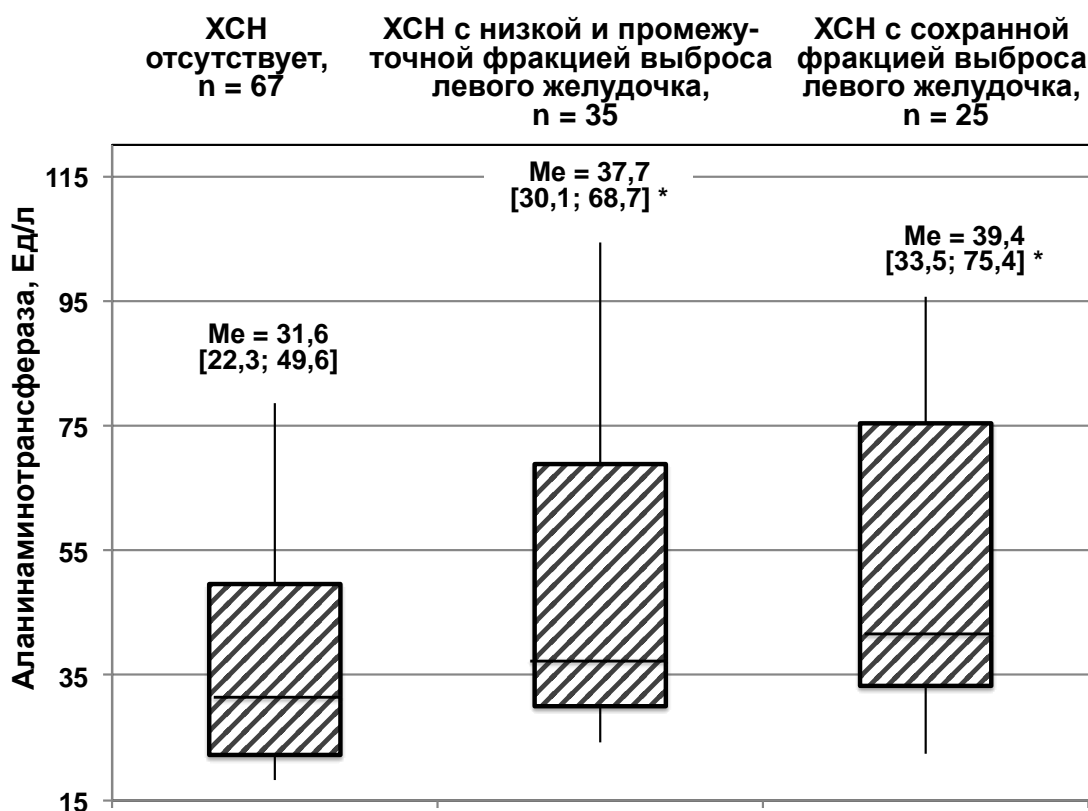


Рисунок 3 – Уровни АЛТ в зависимости от наличия и варианта ХСН
Примечания те же, что на рисунке 2; * – различия в уровнях АЛТ при наличии ХСН в сравнении с ее отсутствием достоверны, $p < 0,05$

Кроме того, отмечены и разнообразные взаимосвязи НАЖБП с микрососудистыми осложнениями диабета. Установлена зависимость уровней АЛТ, параметров ультразвуковой транзientной эластометрии и величины триглицеридно-глюкозного индекса от наличия диабетической нефропатии и от состояния функции почек. Достоверно более высокие значения показателей печеночного фиброзирования отмечены у больных НАЖБП с диабетической ретинопатией и/или с диабетической периферической полинейропатией в сравнении с теми, у кого эти микрососудистые осложнения диабета отсутствовали. Также констатировано наличие связей особенностей НАЖБП с наличием у больных сопутствующего гипотиреоза. Данные литературы о связи НАЖБП с микрососудистыми осложнениями диабета, а также с гипотиреозом ограничены и противоречивы (Lee B.W. et al., 2020; Salomone F. et al., 2020).

С учетом результатов проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, оценки значений различных биомаркеров, метаболических индексов и индексов вероятности фиброза печени, сопоставлений особенностей НАЖБП с различными коморбидными факторами, а также данных проспективного наблюдения за больными, выполнен анализ для установления факторов риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа. Для этого из совокупной группы, включавшей 127 больных, случайным образом выделено обучающее множество из 83 больных с НАЖБП и СД 2 типа, среди которых в свою очередь определены те, у которых в течение периода наблюдения $11,3 \pm 2,4$ месяца имело место значимое ухудшение клинико-лабораторных и/или инструментальных параметров НАЖБП (что рассматривали как проявление прогрессирования). Таких больных в обучающем множестве в ходе наблюдения оказалось 41 из 83 (49,4%). В ходе выполненного анализа не было отмечено отчетливой связи между прогрессированием НАЖБП, с одной стороны, и такими характеристиками, как пол и возраст больных, уровни АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, HbA1C, аполипопротеина В, TNF- α , интерлейкина-6, наличие и особенности ишемической болезни сердца, ХСН, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, тиреоидных нарушений, с другой стороны, все $p > 0,05$. Вместе с тем, установлено наличие статистически значимой связи прогрессирования НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, с одной стороны, и такими факторами, как: курение ($\varphi^* = 2,451$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,16$, $p < 0,05$), индекс массы тела ($\varphi^* = 2,614$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,44$, $p < 0,05$), давность СД 2 типа ($\varphi^* = 2,741$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,46$, $p < 0,01$), наличие диабетических микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию ($\varphi^* = 2,832$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,89$, $p < 0,01$), наличие гиперурикемии ($\varphi^* = 2,758$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,67$, $p < 0,05$), исходные уровни АЛТ ($\varphi^* = 2,863$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,91$, $p < 0,05$), ХС ЛПНП ($\varphi^* = 2,913$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,69$, $p < 0,01$), аполипопротеина А1 ($\varphi^* = 2,549$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,55$, $p < 0,05$), индексов NFS ($\varphi^* = 2,761$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,53$, $p < 0,01$), НОМА-IR ($\varphi^* = 2,810$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,84$, $p < 0,01$), триглицеридно-глюкозного ($\varphi^* = 2,528$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,12$, $p < 0,05$), баллами по шкале US-FLI ($\varphi^* = 2,633$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,98$, $p < 0,05$), жесткости ткани печени по данным ультразвуковой транзистентной эластометрии ($\varphi^* = 2,797$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,42$, $p < 0,05$), содержания высокочувствительного С-реактивного белка ($\varphi^* = 2,872$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,29$, $p < 0,05$) и альдостерона крови ($\varphi^* = 2,519$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,34$, $p < 0,05$).

После получения этих данных в обучающем множестве больных с НАЖБП и СД 2 типа выполнена его проверка в тестовом множестве оставшихся 44 больных, которая подтвердила валидность выделенных факторов риска прогрессирования НАЖБП. По совокупности анализа двух этих множеств, к факторам риска прогрессирования НАЖБП отнесены: курение, индекс массы тела ≥ 32 кг/м², давность СД 2 типа > 8 лет, наличие диабетических микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию, гиперурикемия, уровни АЛТ > 40 Ед/л, ХС ЛПНП $> 5,0$ ммоль/л, аполипопротеина А1 $< 1,5$ мг/мл, индекс NFS $\geq 0,676$, НОМА-IR ≥ 4 , триглицеридно-глюкозный индекс $> 8,80$, баллы по шкале US-FLI > 4 , жесткость ткани печени $> 4,5$ кПа, уровни

высококчувствительного С-реактивного белка $> 5,5$ МЕ/л и альдостерона > 60 пг/мл. Выполненный анализ (Рисунок 4) позволил установить, что при наличии ≥ 5 из перечисленных выше 15 факторов риска вероятность прогрессирования НАЖБП была не менее чем в 2,1 раза выше по сравнению с их отсутствием. Установленные факторы риска могут быть полезны при прогнозировании течения НАЖБП у лиц с СД 2 типа.

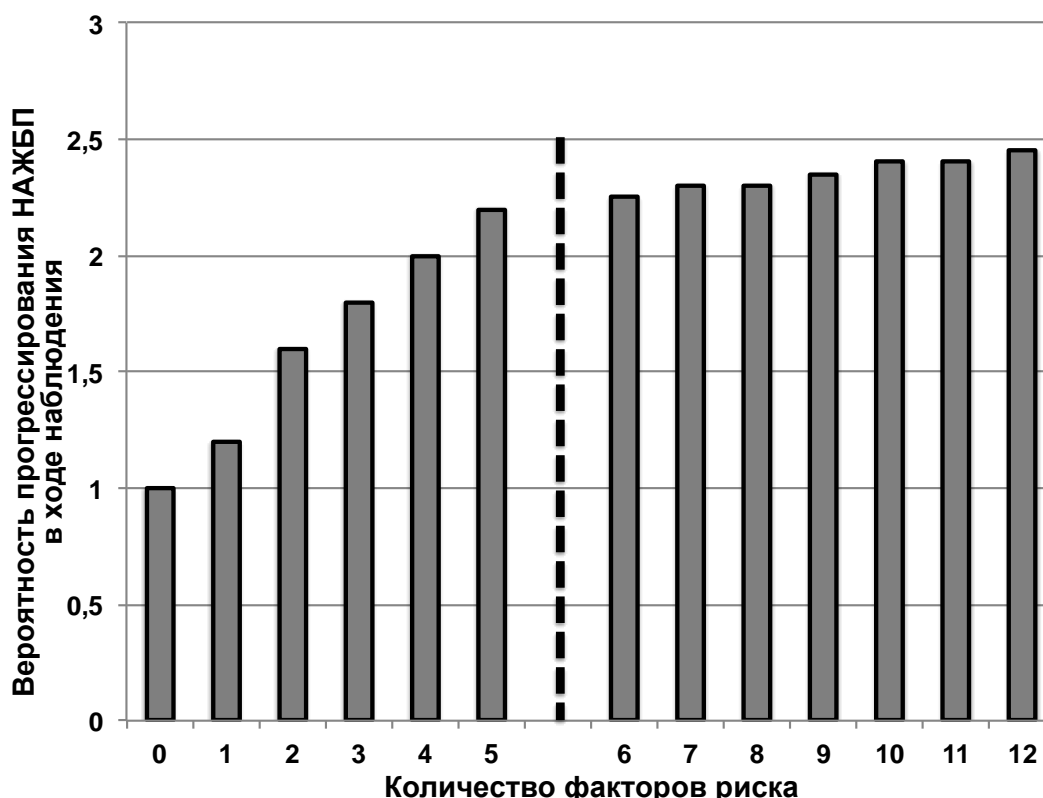


Рисунок 4 – Связь между количеством факторов риска и вероятностью прогрессирования НАЖБП в ходе наблюдения (при отсутствии этих факторов риска вероятность прогрессирования принята за 1)

Несмотря на изобилие рандомизированных контролируемых исследований, проводимых с различными классами лекарственных препаратов, лечебные подходы при НАЖБП остаются нестандартизированными; принципы выбора медикаментозных средств для замедления прогрессии печеночных поражений у лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа требуют дальнейшего изучения (Gastaldelli A. et al., 2019). В течение последних лет заметно смещение внимания исследователей в сторону применения в терапии НАЖБП комбинированных лечебных подходов, включающих сочетания лекарственных препаратов различных фармакологических классов, однако и здесь общепринятая концепция лечебной стратегии пока не сформирована (Sumida Y. et al., 2020). В настоящей работе перекрестное проспективное рандомизированное исследование эффективности и переносимости различных режимов комбинированной гепатопротекторной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии проведено у 68 больных с НАЖБП с СД 2 типа, продолжительность лечения составила $6,7 \pm 1,3$ месяца. Среди этих больных абдоминальное ожирение имело место у 63,6-68,6%, повышенный индекс NFS – у 18,8-22,6%,

инсулинорезистентность – у 78,8-80%, выраженное повышение уровней ХС ЛПНП – у 66,6-74,2% и повышение уровней высокочувствительного С-реактивного белка – у 54,5-60,0%. Все эти особенности, а также весьма высокие средние уровни баллов по ультразвуковой шкале US-FLI ($4,19 \pm 0,51 - 4,24 \pm 0,60$) и значительная доля лиц с микро- и макрососудистыми осложнениями диабета в полной мере оправдывают использование комбинированного лечения этих больных, включающего наряду с гепатопротекторными препаратами также гиполипидемические средства.

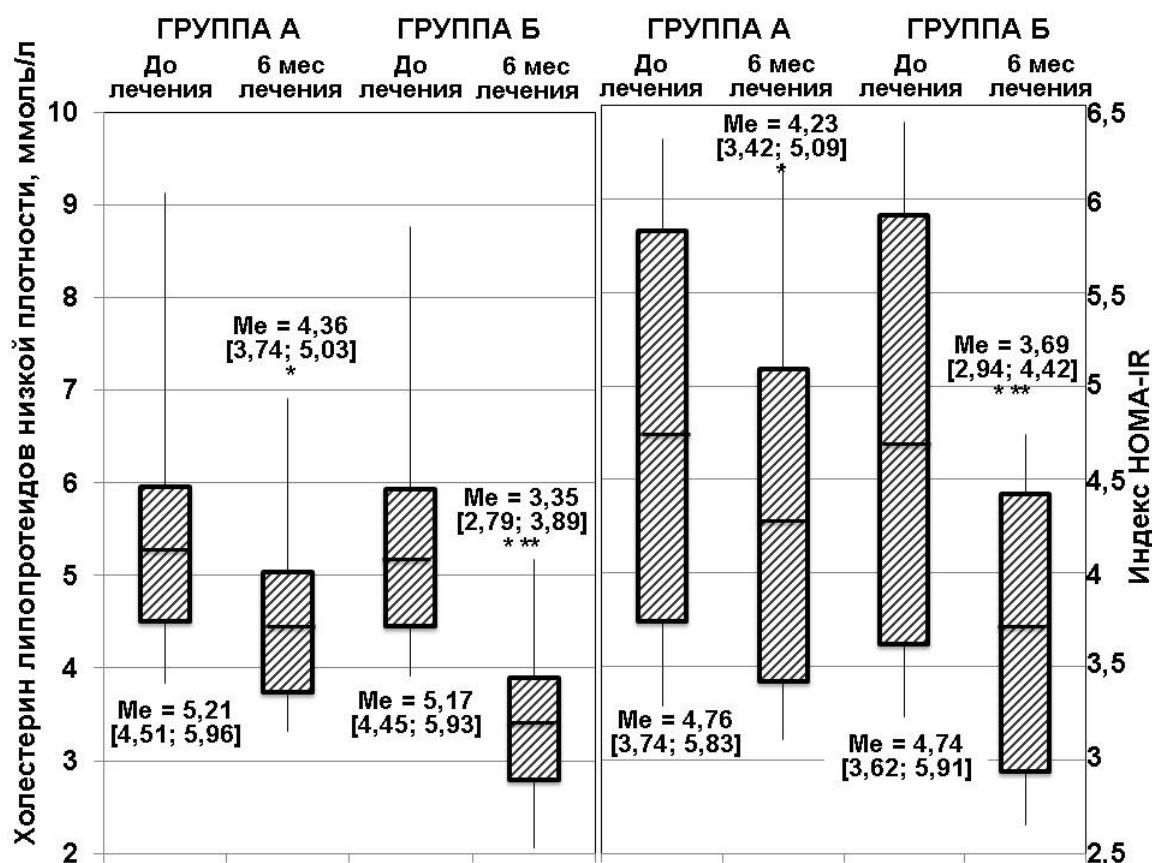


Рисунок 5 – Динамика уровней ХС ЛПНП (слева) и индекса НОМА-IR (справа) у больных групп А и Б в процессе лечения

Примечания: те же, что на рисунке 2. * – различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при $p < 0,05$;

** – различия соответствующих значений показателя между группами А и Б достоверны, $p < 0,05$

При анализе результатов лечения в группах А и Б отмечен ряд благоприятных эффектов изучавшихся показателей, включая достоверное и сравнимое снижение ультразвукового индекса US-FLI и значимое повышение индекса НОМА-В. При этом выраженность таких позитивных эффектов, как снижение уровней АЛТ, триглицеридно-глюкозного индекса, ХС ЛПНП и индекса НОМА-IR оказалась статистически значимо лучше в группе Б в сравнении с группой А (динамика двух последних показателей проиллюстрирована на Рисунке 5).

В обеих группах больных отмечена удовлетворительная переносимость терапии. Несмотря на широко известные для статинов и эзетимиба возможности повышения уровней аминотрансфераз (Imprialos K.P. et al., 2018), у наблюдавшихся больных это не явилось значимым препятствием для применения этих препаратов. В ходе лечения повышение концентраций АЛТ и/или АСТ в начале лечения либо в процессе титрования дозы статинов чаще наблюдалось в группе В (42,9%) в сравнении с группой А (20,3%), $p < 0,05$. Во всех наблюдениях обсуждаемый побочный эффект имел транзиторный характер и устранялся при уменьшении дозы статина в 2 раза, в последующем при регулярном контроле лабораторных показателей дозу статина во всех этих случаях удавалось вернуть к предусмотренной протоколом исследования без повторного повышения уровней печеночных ферментов. Данные о благоприятных многообразных органопротекторных эффектах статинов в сочетании с их достаточно удовлетворительной переносимостью мотивируют расширение их использования при НАЖБП с СД 2 типа (Kamal S. et al., 2017; Sigler M.A. et al., 2018).

Повторная рандомизация позволила дополнительно выделить среди больных с НАЖБП с СД 2 типа группу В (прием невысоких доз спиронолактона) и группу Г (прием невысоких доз витамина Е); в обеих этих группах лечение переносилось удовлетворительно. Среди больных группы В случаев возрастания уровней креатинина крови на $> 30\%$ в сравнении с исходными величинами, а также развития гиперкалиемии и гинекомастии за время наблюдения отмечено не было. Среди побочных эффектов витамина Е следует отметить умеренные диспептические явления. По данным анализа результатов лечения, в группе В в сравнении с группой Г имела место статистически достоверная более выраженная благоприятная динамика индексов NFS и НОМА-IR (все $p < 0,05$, что может быть интерпретировано как свидетельство более благоприятного влияния лечения, включавшего спиронолактон в сравнении с лечением, включавшим витамин Е, на клиничко-лабораторные проявления НАЖБП при СД 2 типа. При этом нужно учесть, что больные группы В были старше, с более длительным течением диабета, более высоким уровнем баллов по шкале US-FLI, у них чаще имелись микрососудистые осложнения СД 2 типа, высокие уровни отношения АСТ / АЛТ, индекса НОМА-IR, а также существенно сниженные уровни индекса НОМА-В. Все это говорит о предпочтительности выбора спиронолактона перед витамином Е для подобной категории больных.

Важным достижением современной клиники внутренних болезней в целом является внедрение в лечебную практику новых классов сахароснижающих средств с многогранным органопротекторным потенциалом, к числу которых относят ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (Zelniker T.A. et al., 2019). Оценке возможных гепатопротекторных свойств препаратов этого класса посвящены лишь единичные сообщения (Takahashi H. et al., 2020). В настоящей работе в качестве компонента сахароснижающего лечения в рамках комбинированной терапии у 19 больных с НАЖБП с СД 2 типа был использован представитель ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозин (обычно в сочетании с метформином); у остальных применяли иные

сахароснижающие средства без дапаглифлозина. Рандомизация в этом подразделении не предусматривалась. Переносимость дапаглифлозина оказалась удовлетворительной, за время его применения не наблюдалось случаев развития или учащения эпизодов мочевой инфекции (о чем сообщают литературные источники, и что связывают с развитием / усилением глюкозурии на фоне его приема) (Harrison S. et al., 2019). При анализе результатов было отмечено, что несмотря на сравнимое сахароснижающее действие, в подгруппе лиц, где среди лекарственных средств имелся дапаглифлозин, в сравнении с подгруппой, где он отсутствовал, была лучше динамика уровней АЛТ, индексов NFS, US-FLI, НОМА-IR, все $p < 0,05$.

С целью установления критериев прогнозирования эффективности комбинированного лечения НАЖБП в сочетании с СД 2 типа среди 68 больных, получавших регулярную терапию согласно предусмотренному протоколу и имевших удовлетворительный уровень приверженности к лечению, были выделены такие, у которых проводимое лечение было более эффективным; таких лиц оказалось 32 (47,1%) человека. При статистическом анализе не было выявлено значимой связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и возрастом и полом больных, курением, уровнем отношения АСТ / АЛТ, величинами HbA1C, давностью диабета, наличием его микро- и макрососудистых осложнений, уровнями липидов крови, высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- α , антигена фактора Виллебранда, апополипротеинов A1 и B, триглицерид-глюкозного соотношения, индекса НОМА-B, а также применением витамина E и препаратов эссенциальных фосфолипидов, с другой стороны, все $p > 0,05$. В то же время, установлено наличие достоверной связи эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа со следующими факторами: индексом массы тела ($\varphi^* = 2,649$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,19$, $p < 0,05$), индексом NFS ($\varphi^* = 2,942$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,24$, $p < 0,01$), баллами по шкале US-FLI ($\varphi^* = 2,734$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,87$, $p < 0,01$), индексом НОМА-IR ($\varphi^* = 2,835$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,91$, $p < 0,01$), концентрациями альдостерона ($\varphi^* = 2,496$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,76$, $p < 0,05$) и интерлейкина-6 ($\varphi^* = 2,319$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,03$, $p < 0,05$), а также выбором в качестве компонентов комбинированной терапии УДХК ($\varphi^* = 2,337$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,83$, $p < 0,05$), умеренных доз статинов и эзетимиба ($\varphi^* = 2,439$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,94$, $p < 0,05$), спиронолактона ($\varphi^* = 2,719$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,45$, $p < 0,01$) и дапаглифлозина ($\varphi^* = 2,383$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,39$, $p < 0,05$). Таким образом, критериями эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа явились: индекс массы тела < 32 кг/м², индекс NFS $< 0,676$, балл по шкале US-FLI ≤ 4 , индекс НОМА-IR < 4 , концентрации альдостерона < 60 пг/мл и интерлейкина-6 $< 7,5$ пг/мл, выбор среди лекарственных средств УДХК, умеренных доз статинов и эзетимиба, спиронолактона и дапаглифлозина. Разработанные и обоснованные критерии эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа могут быть использованы в широкой клинической практике для улучшения результатов ведения таких лиц. При тщательном отборе больных, учете стандартных показаний и противопоказаний, а также соблюдении общепринятых мер предосторожности в процессе лечения, применение у лиц с НАЖБП и СД 2 типа

таких лечебных подходов, как УДХК, умеренные дозы статинов и эзетимиб, спиронолактон и дапаглифлозин не только удовлетворительно переносятся (в т. ч. при их сочетании между собой), но и обеспечивают получение ряда благоприятных лабораторных и инструментальных эффектов, что следует использовать при выборе лечебных режимов у этой категории больных.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы: у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа определены факторы риска прогрессирования поражения печени и установлены критерии эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

1. Среди больных с НАЖБП и СД 2 типа уровни $HbA1C > 8\%$ были в 67,7% случаев, давность диабета > 8 лет – в 59,8%, гепатомегалия – в 62,2%, повышение уровней АЛТ в 56,7%, АСТ – в 38,6%, щелочной фосфатазы – в 14,2%, гамма-глутамилтранспептидазы – в 40,9%, гипер- / дислипидемия имела в 74,0%. Значения индекса $АСТ / АЛТ > 1$ были у 33,9%, величины ультразвукового индекса $US-FLI > 2$ – у всех больных.

2. Клинико-лабораторные индексы вероятности фиброза печени (APRI, FIB-4, NFS), а также инструментальные показатели, характеризующие НАЖБП, включая данные ультразвукового исследования, транзientной эластометрии и компьютерной томографии, имели отчетливую связь с уровнями гликемии и липидемии, давностью диабета, параметрами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, значениями профибротических и провоспалительных биомаркеров.

3. При проведении клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установлено наличие многообразных статистически значимых взаимосвязей НАЖБП при СД 2 типа с проявлениями метаболического синдрома (ожирение, гиперурикемия, артериальная гипертензия), сердечно-сосудистыми нарушениями (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, ХСН), микрососудистыми осложнениями диабета (нефропатией, ретинопатией, периферической полинейропатией), гипотиреозом.

4. Факторами риска прогрессирования НАЖБП у больных с СД 2 типа оказались: курение, индекс массы тела ≥ 32 кг/м², давность диабета > 8 лет, наличие диабетических микрососудистых осложнений, гиперурикемия, уровни АЛТ > 40 Ед/л, ХС ЛПНП $> 5,0$ ммоль/л, аполипопротеина А1 $> 2,5$ г/л, индекс NFS $\geq 0,676$, НОМА-IR ≥ 4 , триглицеридно-глюкозный индекс $> 8,80$, баллы по шкале $US-FLI > 4$, жесткость ткани печени $> 4,5$ кПа, уровни высокочувствительного С-реактивного белка $> 5,5$ МЕ/л и альдостерона > 60 пг/мл.

5. Использование комбинации УДХК с умеренными дозами статинов и в части случаев с эзетимибом в течение $6,7 \pm 1,3$ месяцев оказывало более значимый гепатопротекторный эффект и более выраженное благоприятное влияние на липидный профиль и инсулинорезистентность в сравнении с сочетанием эссенциальных фосфолипидов с низкими дозами статинов.

6. Применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в сравнении с витамином Е обеспечивало достижение достоверно более значительных позитивных изменений величин АЛТ, индекса вероятности фибротической трансформации печени NFS, а также индексов НОМА-В и НОМА-IR.

7. Назначение в составе комбинированного лечения ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами у лиц с НАЖБП с СД 2 типа оказывало сравнимый эффект на гликемию при удовлетворительной переносимости, что сочеталось с более выраженным благоприятным влиянием на уровни АЛТ, индексов NFS и НОМА-IR, баллов по шкале US-FLI и величин систолического артериального давления.

8. Критериями эффективности комбинированного лечения у больных с НАЖБП с СД 2 типа явились: индекс массы тела $< 32 \text{ кг/м}^2$, индекс NFS $< 0,676$, балл по шкале US-FLI ≤ 4 , индекс НОМА-IR < 4 , концентрации альдостерона $< 60 \text{ пг/мл}$ и интерлейкина-6 $< 7,5 \text{ пг/мл}$, выбор среди лекарственных средств урсодезоксихолевой кислоты, умеренных доз статинов и эзетимиба, спиронолактона и дапаглифлозина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества прогнозирования течения НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в амбулаторных и стационарных условиях рекомендуется использование разработанных факторов риска прогрессирования поражений печени. Для улучшения такого прогнозирования наряду со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными показателями НАЖБП и СД 2 типа рекомендуется дополнительно включать в план диагностических мер подсчет эмпирического клинико-лабораторного индекса вероятности фиброза печени NFS, уровней индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, триглицеридно-глюкозного индекса, баллов ультразвуковой шкалы US-FLI, параметров жесткости печени по данным транзientной эластометрии, а также, при возможности, уровней высокочувствительного С-реактивного белка и альдостерона крови.

2. Для лечения больных с НАЖБП с СД 2 типа рекомендуется использование разработанных критериев эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

3. Больным с НАЖБП с СД 2 типа рекомендуется использование комбинации УДХК (750-1750 мг/сут) с умеренными дозами статинов (аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин 10-20 мг/сут) и в части случаев с эзетимибом (10 мг/сут). Это лечение удовлетворительно переносится и обеспечивает получение более выраженного гепатопротекторного и гиполипидемического эффекта, а также более значительное снижение инсулинорезистентности в сравнении с эссенциальными фосфолипидами в сочетании с низкими дозами статинов.

4. В составе комплексного лечения больных с НАЖБП с СД 2 типа использование спиронолактона (25-50 мг/сут) является предпочтительным в

сравнении с витамином Е по причине более значительных благоприятных метаболических эффектов.

5. Среди сахароснижающих препаратов рекомендуется использование дапаглифлозина (10 мг/сут), который демонстрирует позитивное воздействие на клинико-лабораторные и инструментальные показатели НАЖБП и СД 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа [Е.А. Пылаева, И.А. Пирко, В.В. Рачкелюк] – Сахарный диабет; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 18. – С.406-417 (*Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников*).

Статьи в рецензируемых изданиях

2. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с сахарным диабетом 2-го типа: состояние проблемы / Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Пылаева Е.А., Андреева Е.А. // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2019. – Выпуск 6 (155). – С.79-85 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы*).
3. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа / Багрий А.Э., Зубов А.Д., Хоменко М.В., Михайличенко Е.С., Пылаева Е.А., Хаустова Н.А., Брюховецкая Е.В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – №31(2). – С.14-26 (*Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).
4. Течение и лечебные подходы при неалкогольной жировой болезни печени у лиц с сахарным диабетом 2-го типа / Пылаева Е.А., Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Андреева Е.А. // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, №2. – С 98-103 (*Диссертантом определены цели и задачи исследования, сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

Работы апробационного характера

5. Прогнозирование эффективности лечения больных с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / Пылаева Е.А., Михайличенко Е.С., Багрий А.Э., Ефременко В.А., Андреева Е.А. / Сборник тезисов IX Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века». – Москва, 2022. – С 167-168.

(Диссертантом собран клинический материал, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).

6. Критерии прогнозирования эффективности лечения больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / Пылаева Е.А., Михайличенко Е.С., Багрий А.Э., Ефременко В.А., Андреева Е.А. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний». – Донецк, 2022. – С. 26-28 *(Диссертантом собран клинический материал, выполнен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛЖ – левый желудочек

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД – сахарный диабет

УДХК – урсодеззоксихолевая кислота

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

APRI – AST to Platelet Ratio Index – индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов

FIB-4 – индекс фиброза печени

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

НОМА-В – индекс глюкозотоксичности

НОМА-IR – индекс инсулиночувствительности

Me - медиана

NFS – non-alcoholic fatty score – индекс вероятности фиброза печени для НАЖБП

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

US-FLI – ultrasonographic – fatty liver index – ультразвуковой индекс стеатоза печени для НАЖБП

χ^2 – хи-квадрат Пирсона

ϕ – угловое преобразование Фишера