

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

**Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Багрий Андрей Эдуардович

Донецк 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы).....	14
1.1 Диагностика неалкогольной жировой болезни печени .....	15
1.2 Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа.....	21
1.3 Лечебная тактика у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	31
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	41
2.1 Методы исследования .....	41
2.2. Методы статистики .....	52
2.3 Характеристика больных.....	53
ГЛАВА 3. Особенности клинической картины, лабораторных и инструментальных показателей у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа.....	65
3.1 Эпидемиологические особенности больных НАЖБП и СД 2 типа.....	65
3.2 Особенности лабораторных показателей у больных НАЖБП и СД 2 типа.....	67
3.3 Особенности инструментальных исследований у больных НАЖБП и СД 2 типа.....	76

3.4 Особенности гистологической картины у больных НАЖБП и СД 2 типа.....	83
ГЛАВА 4. Клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления при неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа .....	89
4.2 Гиперурикемия у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа.....	90
4.2 Гиперурикемия у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа.....	92
4.3 Сердечно-сосудистые заболевания у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа.....	94
4.4 Микрососудистые осложнения диабета у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа .....	99
4.5 Нарушение функции щитовидной железы у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа .....	102
4.6 Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа.....	103
4.7 Описание клинического случая.....	107
ГЛАВА 5. Выбор лечебной тактики у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа .....	113
5.1 Общая характеристика лечебной тактики у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа .....	113
5.2 Результаты лечебной тактики у лиц групп А и Б.....	115
5.3 Результаты лечебной тактики у лиц групп В и Г.....	121

5.4 Особенности применения дапаглифлозина у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа .....	127
5.5 Описание клинического случая.....	133
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	140
ВЫВОДЫ .....	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	177
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	179
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	182

## ВВЕДЕНИЕ

**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 [7, 31, 38, 109, 125].

Между этими состояниями констатируется наличие «отчетливой двунаправленной ассоциации» патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [62]. 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 [37, 59, 77, 97]. 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 [23, 40, 144]. Взаимная связь НАЖБП и СД 2 типа настолько тесна, что ряд экспертов рассматривают НАЖБП в числе стандартных осложнений диабета [20, 30].

Одним из проявлений общности патогенеза НАЖБП и СД 2 типа является важная роль дислипидемии в развитии обоих этих состояний [92, 109]. 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 [12, 81, 108, 111].

Лечение НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа, представляет достаточно сложную задачу [5; 60, 94, 108]. Несомненную пользу приносят изменения образа жизни, включая ограничение калоража пищи, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки, отказ от курения и другие подходы [119, 159, 164]. Значительно меньше данных об эффективности медикаментозных средств у таких больных [22, 77, 108]. В их числе – различные гепатопротекторные подходы, включая эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) и ее производные, витамин Е, обетихоловую кислоту, элафибранор и другие [49, 112, 114, 161]. 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 [12, 141, 152, 155].

**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 [16, 31, 131]. Среди источников литературы, посвященных НАЖБП, доминируют не крупные исследования, с преимущественно нерандомизированной оценкой эффективности различных изолированных лечебных подходов [87, 93, 154]. 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 [12, 37, 141]. Если о повышении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов у таких больных сообщают многие исследователи [47, 49, 143], 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 [7, 148]. 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 [135].

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 [51, 144]. Неоднозначны трактовки связи клинико-лабораторных и инструментальных проявлений стеатоза и фиброза печени с биохимическими и метаболическими изменениями, ассоциированными с СД 2 типа [86, 146, 151].

Сохраняются противоречия в оценке эффективности гиполипидемической терапии у лиц с НАЖБП как в целом, так и при сочетании НАЖБП с диабетом [108, 142, 152]. Если одни авторы считают целесообразным применение статинов у таких больных, то другие эту точку зрения не поддерживают [148]. 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 [135].

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 [66, 134]. Все это не позволяет адекватно прогнозировать как течение НАЖБП при СД 2 типа, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий [8, 109].

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- $\alpha$ , 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 транзиентную 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 ПОБЕЖДАТЬ ... БОЛЕЗНЬ» (Донецк, 2020); 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).

**ГЛАВА 1**  
**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**  
**НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**  
**У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**  
**(обзор литературы)**

Актуальность обсуждения сочетания неалкогольной жировой болезни печени (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 [31, 96, 109, 131]. Между этими состояниями констатируется наличие «отчетливой двунаправленной ассоциации» патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [8, 12, 96]. 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 [5, 51, 84, 97]. С другой стороны, имеются доказательства примерно двукратного повышения распространенности СД 2 типа у лиц с НАЖБП; продемонстрирована тесная связь наличия у больных с диабетом неалкогольного стеатогепатита (особенно при стадиях  $\geq$  F3 фиброза печени) с развитием традиционных макрососудистых (главным образом, сердечно-сосудистых) и микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) осложнений диабета, а также с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [35, 40, 127].

НАЖБП – это состояние с избыточным накоплением жира в гепатоцитах (по данным магнитно-резонансной томографии при НАЖБП жировая ткань составляет более 5% паренхимы печени) [61, 148, 149]. В структуре НАЖБП принято выделять простую жировую инфильтрацию

(стеатоз), считающуюся доброкачественным состоянием с накоплением липидов (особенно триглицеридов) в ткани печени, а также неалкогольный стеатогепатит, при котором вследствие процессов липотоксичности, перекисного окисления липидов и локального воспаления происходит повреждение гепатоцитов с развитием и прогрессированием фибротической трансформации печени, с формированием цирроза печени и портальной гипертензии [7, 148]. НАЖБП рассматривается в настоящее время как наиболее частое среди заболеваний печени, распространенность НАЖБП в общей популяции взрослых в мире составляет 20-30% (в некоторых штатах США до 46%); она варьирует в зависимости от используемых методов диагностики, пола, возраста и этнической принадлежности [26, 74, 96, 147, 150]. Считается, что частота НАЖБП среди мужчин примерно в 2 раза выше в сравнении с женщинами; что она увеличивается с возрастом; что она ниже у лиц африканского и азиатского происхождения (13-20%) и выше – у белокожих жителей Европы, Северной Америки и Ближнего Востока (25-32%) [123, 131]. Распространенность неалкогольного стеатогепатита в общей популяции составляет, вероятно, около 3-4% (колебания от 1,5% до 6,45%) [96].

Наиболее частой причиной НАЖБП является чрезмерное потребление калорий с последующим запасанием их избыточного количества в виде неэстерифицированных жирных кислот в печени, висцеральном жире, скелетной мускулатуре и поджелудочной железе [81, 98].

Клиническая картина при НАЖБП обычно неспецифична, у многих больных состояние протекает бессимптомно или малосимптомно, имеющиеся проявления обычно ограничены теми, что присущи метаболическому синдрому, СД 2 типа, артериальной гипертензии [7, 61, 148]. Примерно у 75% имеет место гепатомегалия [59]. При лабораторном исследовании нередко повышены уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7, 61].

### 1.1 Диагностика неалкогольной жировой болезни печени

В диагностике НАЖБП важное значение имеет исключение связи поражения печени с употреблением алкоголя [7, 61, 148]. В различных регионах мира для обозначения границы, выше которой употребление алкоголя считается потенциально гепатотоксичным, используются близкие, но все же переменные характеристики. В США это  $> 21$  стандартной дозы этанола (1 такая доза – это 10 г абсолютного этанола) в неделю для мужчин и  $> 14$  таких доз для женщин, в странах Европы –  $> 30$  г/сут этанола для мужчин и  $> 20$  г/сут для женщин, для жителей азиатско-тихоокеанского региона – это  $> 140$  г/неделю этанола для мужчин и  $> 70$  г/неделю для женщин [61, 148]. Поскольку подсчет этих цифр базируется на данных самооценки больного, этот субъективный характер результата является весьма весомым фактором, затрудняющим реальное отграничение НАЖБП от поражений печени (стеатоз, фиброз), ассоциированных со злоупотреблением алкоголем [43].

Для диагностики и дифференциальной диагностики НАЖБП широкое применение находят рутинные общеклинические, биохимические и серологические исследования (в т. ч. для исключения вирусных инфекций, системных заболеваний соединительной ткани и других состояний, протекающих с поражениями печени) [11]. При НАЖБП могут быть повышены уровни печеночных ферментов в крови (в особенности, АЛТ), степень выраженности этого повышения обычно умеренная [131, 148]. Нормальные уровни этих показателей при НАЖБП также могут иметь место, поэтому отсутствие их повышения не рекомендуется использовать как критерий исключения наличия у больного НАЖБП [61]. Определенное значение для скрининговой диагностики фибротической трансформации печеночной ткани могут иметь эмпирически установленные соотношения некоторых лабораторных показателей и разработанные на их основе индексы и шкалы [86, 136]. Они достаточно просты, достоверность их не слишком высока, однако рассматриваются как удобные подходы, позволяющие

предположить наличие фиброза печени, не прибегая к ее биопсии [58]. В связи с этим они находят применение в рутинной клинической практике даже весьма богатых развитых стран. Перечислим некоторые из таких индексов.

К их числу относят, например, отношение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ: у лиц с НАЖБП этот показатель обычно ниже 1, но при наличии выраженного фиброза он чаще всего становится более 1 [86].

Далее может быть назван индекс APRI (AST to platelet ratio index), определяемый по формуле  $[\text{АСТ измеренная (Ед/л)} / \text{АСТ (верхняя граница нормы, Ед/л)}] \times [100 / \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)}]$ : при уровне этого индекса  $< 0,5$  вероятность фиброза считается низкой; при значениях  $> 1,5$  – высокой; при промежуточных величинах (0,5-1,5) определяется «серая зона» [120].

Следующий индекс – FIB-4, определяется по формуле  $[\text{возраст (годы)} \times \text{АСТ (Ед/л)}] / [\text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}]$ : при его величинах  $\geq 2,67$  с высокой вероятностью предполагают наличие фиброза, при уровнях  $\leq 1,30$  его вероятность считают низкой, при значениях 1,3-2,67 также устанавливают «серую зону», где эту вероятность считают промежуточной [136].

Еще один индекс – это NFS (NAFLD Fibrosis Score), который подсчитывают по формуле  $-1,675 + [0,037 \times \text{возраст (годы)}] + [0,094 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2\text{)}] + [1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да} = 1, \text{нет} = 0)] + [0,99 \times \text{АСТ} / \text{АЛТ}] - [0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)}] - [0,66 \times \text{уровень альбумина крови (г/дл)}]$ : при его величине  $< -1,455$  говорят о низкой вероятности наличия значимого фиброза печени (гистологических стадий F3-4, см ниже), при уровнях  $> 0,676$  – эта вероятность высока, а при значениях от -1,455 до 0,676 установлена «серая зона» с промежуточной вероятностью такого фиброза [58].

Наряду перечисленными выше существуют и другие индексы и шкалы для неинвазивной оценки вероятности наличия фиброза, все они имеют ряд

недостатков, однако в ряде случаев могут быть ценными для предварительных выводов о фибротической трансформации печеночной ткани [61, 148].

Среди подобных лабораторных индексов особняком стоит так называемый фибротест, который также базируется на подсчете эмпирического индекса на основе нескольких лабораторных показателей больного, включая альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидазу, общий билирубин, АЛТ, а также их возраста и пола [11]. Разработана логистическая регрессионная логарифмическая формула, на ее основе автоматически осуществляется аппаратный подсчет индекса. Показаны удовлетворительная воспроизводимость и достаточно высокая точность этого метода в диагностике фибротических процессов в печени (в упрощенном виде, значения  $< 0,59$  соответствуют стадиям фиброза F0-F2, более высокие величины – стадиям F3-F4) [10]. По мнению ряда исследователей, диагностическая информативность фибротеста в определении фиброза печени либо несколько уступает, либо даже сравнима с таковой при гистологическом исследовании ткани печени, однако другие специалисты признают эту позицию чересчур оптимистичной [61].

Значительное место в диагностике НАЖБП занимают неинвазивные инструментальные методы, применяемые преимущественно как скрининговые инструменты выявления признаков стеатоза и фиброза печени. Широкое распространение получило при этом ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, позволяющее выявлять и полуколичественно оценивать степень выраженности стеатоза печеночных структур [76]. С учетом достаточно высокой информативности, относительной дешевизны и удовлетворительной доступности тот метод, в соответствии с рекомендациями международных ассоциаций (например, EASL – European Association for the Study of the Liver), рекомендуется в качестве стандартного для выявления стеатоза печени [61]. С целью более точной характеристики

стеатоза печени предложены различные полуколичественные и количественные ультразвуковые методы. Среди первых можно привести примеры шкалы Хамагучи, предусматривающей оценку гепаторенального эхоконтраста (баллы 0-3), ультразвуковой яркости печени (баллы 0-3), глубокого затухания (баллы 0-2) и размытости контура сосудов (баллы 0 и 1); при количестве баллов  $\geq 2$  чувствительность и специфичность диагностики НАЖБП в сравнении с данными гистологии печени считают достаточно высокими [146]. Еще одним примером подобной оценки может быть шкала US-FLI, с оценкой печеночного / почечного эхоконтрастирования, ослабления ультразвукового сигнала, плохой визуализации сосудов, стенки желчного пузыря и диафрагмы, а также наличия областей с накоплением жира; баллы по этой шкале могут составлять от 2 до 8; при их количестве  $> 2$  констатируют наличие НАЖБП [160]. Близкий подход используется в еще одной такой шкале – гепаторенальном индексе стеатоза [146].

Для количественной ультразвуковой оценки степени выраженности стеатоза были предложены такие методы, как использование коэффициента обратного рассеяния (backscatter coefficient) и управляемого параметра затухания (controlled attenuation parameter), используется в системах Фиброскан (транзиентная эластометрия) – FibroScan, с количественной оценкой степени выраженности затухания ультразвукового луча при прохождении через ткань печени, результаты представляются в килопаскалях и обычно варьируют от 2 до 6 кПа [158]. Эти методы хотя и обеспечивают более широкие диагностические возможности, но требуют наличия специального оборудования, что ограничивает их применение [61, 101]. В целом, ограничениями ультразвукового исследования при НАЖБП признают преимущественно описательный характер заключений, отсутствие четкой стандартизации подходов к выявлению стеатоза, недостаточную разработанность и валидизацию общепринятых ультразвуковых шкал ее диагностики [7, 61, 148].

Значительный прогресс в неинвазивной диагностике НАЖБП и установлении ее особенностей принесло внедрение в клиническую практику таких высокотехнологичных методов, как магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная эластография [44, 61, 148]. Оба метода не ассоциированы с лучевой нагрузкой на больного. Первый из них на основании использования магнитных полей, их градиентов и радиоволн позволяет обеспечить более точную в сравнении с ультразвуковыми методами количественную оценку стеатоза печени путем определения протонной плотности жировой фракции. Значительная диагностическая информативность, хорошая воспроизводимость и высокий уровень корреляции с гистологическими данными позволяют этому методу в настоящее время первенствовать среди неинвазивных методов диагностики стеатоза печени и НАЖБП, в частности [122]. Ряд исследований чувствительности и специфичности других диагностических методов проводится со сравнением их с магнитно-резонансной томографией, данные которой при этом рассматриваются как эталонные [86]. Магнитно-резонансная эластография предназначена для количественной оценки фиброза печени [122]. Участки фиброза лишены такой молекулярной структуры, которая могла бы непосредственно оцениваться магнитно-резонансными методами; в этой связи они доступны лишь для косвенного выявления, в частности, путем определения параметров ригидности паренхимы печени. Используется модифицированная фазово-контрастная импульсная последовательность магнитно-резонансного сигнала, это дает возможность визуализировать быстро распространяющиеся поперечные волны с оценкой характеристик ригидности ткани печени и на этой основе получать представление о выраженности ее фибротических изменений [122]. Оба этих магнитно-резонансных метода могут выполняться одновременно. Серьезным ограничением их является то, что они требуют использования дорогостоящего и не имеющего широкого распространения оборудования, что значительно сокращает их доступность.

В ряде случаев для диагностики НАЖБП и, в особенности, неалкогольного стеатогепатита, используют гистологические данные, полученные при биопсии печени [7]. Этот метод рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики НАЖБП, поскольку именно он дает возможность максимально точного установления наличия и степени выраженности стеатоза и фибротической трансформации печеночной ткани [61, 148]. Методологические варианты биопсии варьируют, наиболее часто она представлена как чрескожная пункционная, лапароскопическая, реже используются другие варианты [146]. Гистологически оцениваются присутствие и выраженность стеатоза и фиброза, для чего используются полуколичественные методы с применением соответствующих шкал различных модификаций [7]. В качестве примера приведем шкалу NAS (NAFLD Activity Score), где стеатоз подразделяют на градации от 0 до 3 (0 –  $\leq 5\%$  паренхимы печени со стеатозом, небольшой стеатоз S1 – 5-33% таких изменений ткани печени, умеренный стеатоз S2 – 34-66%, тяжелый стеатоз S3 –  $> 66\%$  паренхимы печени с явлениями стеатоза), лобулярное воспаление – на градации от 0 до 2 и баллонную дистрофию гепатоцитов – на градации от 0 до 2. Градации S1 и S2 рассматриваются как значимый стеатоз. Все баллы в этой шкале суммируются, при их сумме  $< 4$  констатируется наличие НАЖБП, если их  $\geq 4$  – то говорят о наличии неалкогольного стеатогепатита [106]. Для полуколичественной гистологической оценки степени выраженности фиброза печени используется классификация Kleiner, согласно которой выделяют градации F0 с его отсутствием, F1a и F1b с перисинусоидальным расположением коллагена, F1c – с его портальной или перипортальной локализацией, F2 – с распространением коллагеновых структур на зону 3, F3 – с наличием мостикового расположения фиброза и F4 – с наличием цирроза. Выраженным считают фиброз печени, относящийся к градациям F2-F4. Использование биопсии печени в диагностике НАЖБП ограничено сопряженными с ним методологическими сложностями не только

в отечественной, но и в зарубежной широкой клинической практике [7, 61, 148].

Завершая обсуждение вопросов диагностики НАЖБП, следует отметить, что ряд аспектов этой проблемы остается недостаточно ясным и требует продолжения исследований. Если применительно к НАЖБП в целом набор методов диагностики обозначен, то в отношении к НАЖБП при СД 2 типа явно недостает изучения возможностей связи диагностических методов с такими особенностями больных, как давность диабета, степень его компенсации, особенности инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, липидного спектра, характер макро- и микрососудистых осложнений СД 2 типа [8, 10, 109]. Совершенно очевидно, что в условиях реальной клинической практики, нередко сопряженных с дефицитом технических и экономических возможностей, использование как «золотого стандарта» диагностики НАЖБП – биопсии печени, так и высокотехнологичных неинвазивных инструментальных методов может быть затруднительным, а в ряде случаев и невозможным [86]. В этих условиях на первый план может выходить комплексная оценка клиничко-лабораторных данных (с подсчетом различных рассмотренных выше индексов), особенностей течения диабета, а также относительно более доступных из инструментальных показателей. Это делает актуальным изучение возможностей совершенствования диагностической тактики в этом направлении.

## **1.2 Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа**

Учитывая тесную патофизиологическую связь НАЖБП с инсулинорезистентностью, липидными нарушениями, хроническим латентным воспалением и фибротическими процессами, весьма важно рассмотреть ее взаимоотношение с различными макро- и микрососудистыми осложнениями СД 2 типа, в развитии которых эти механизмы также играют существенную роль [35, 81, 82]. Данные литературы на этот счет довольно

противоречивы. Если одни авторы наличие такой зависимости усматривают, то другие исследователи ее существование не отмечают [12, 51, 77, 132].

Считаем необходимым представить более подробные данные, касающиеся коморбидности НАЖБП при СД 2 типа. Одним из стандартных макрососудистых осложнений диабета является ишемическая болезнь сердца (ИБС). СД 2 типа и ИБС настолько тесно взаимосвязаны в патофизиологическом и клиническом плане, что ряд специалистов высказывают мысль о «неизбежности развития коронарных поражений при диабете» [20]. СД, особенно при неудовлетворительном контроле гликемии, является важнейшим фактором как прогрессирования хронической ИБС, так и развития острого коронарного синдрома / инфаркта миокарда. СД и ИБС взаимно отягощают течение друг друга. С одной стороны, развитие ИБС у больных с СД в сравнении с лицами без диабета обычно отличается более ранним началом и более быстрым темпом атеросклеротического поражения коронарных артерий, более диффузным и протяженным характером их стенозирования, ускоренным характером прогрессирования хронической ИБС, более высокой частотой развития острого коронарного синдрома (ОКС) / инфаркта миокарда (ИМ), более неблагоприятным прогнозом [30]. С другой стороны, течение СД у лиц с ИБС обычно более неблагоприятное в сравнении с лицами без ИБС; у таких больных нередко сложнее контролировать уровни гликемии, у них чаще и быстрее развиваются микрососудистые осложнения СД [23]. В развитии ИБС при СД 2 типа важную роль играют инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения, хроническое воспаление, оксидативный стресс; также существенное значение имеют такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание, ожирение [40, 46]. Как видно, во многом это те же факторы, которые предрасполагают и к развитию НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа [59]. Связь между фибротическими процессами, приводящими к НАЖБП и

атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, являющимися основной формой формирования ИБС, просматривается вполне отчетливо, что обсуждается в ряде работ [35, 127]. При этом некоторые исследователи полагают, что риск развития ИБС у лиц с СД 2 типа при наличии НАЖБП может дополнительно возрастать на 30-40% в сравнении с больными диабетом без поражений печени [90]. В то же время в других работах наличие такой ассоциации между ИБС и НАЖБП при СД 2 типа подтверждения не находит [50]. Продемонстрировавший возможность улучшения прогноза при сочетании СД 2 типа и ИБС новый класс сахароснижающих препаратов – агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 – в нескольких некрупных исследованиях демонстрировали благоприятные лабораторные и инструментальные эффекты при НАЖБП, что также может свидетельствовать в пользу тесной взаимосвязи между этими состояниями [19, 29, 31].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как кульминация сердечно-сосудистого структурно-функционального ремоделирования и финальная стадия различных сердечно-сосудистых заболеваний, имеет отчетливую связь с СД 2 типа [23]. СД 2 типа нередко сочетается с ХСН и рассматривается как независимый фактор риска ее формирования и неблагоприятного течения [20]. ХСН и СД 2 типа взаимно отягощают течение друг друга. С одной стороны, наличие диабета ассоциировано с более высокой (примерно в 2 раза) частотой декомпенсаций сердечной недостаточности и более высокой сердечно-сосудистой смертностью [23, 138]. С другой стороны, течение СД 2 типа у больных с ХСН нередко отличается худшим контролем гликемии и более высокой частотой микро- и макрососудистых осложнений диабета в сравнении с лицами с СД 2 типа, но без ХСН [20, 30]. Проблема сочетания ХСН и СД 2 типа приобрела настолько высокую актуальность, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций и по ХСН и по СД 2 типа, в 2019г. были опубликованы особые Рекомендации по сочетанию ХСН и СД 2 типа,

предложенные экспертами American Heart Association и Heart Failure Society of America [23]. В 2021г. на этой основе была принята и новая редакция общих Рекомендаций по лечению ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [23]. Связь ХСН с НАЖБП обсуждается в ряде недавних сообщений. Их авторы подчеркивают неоднозначность этой проблемы [90, 127]. Для ХСН с низкой ФВ ЛЖ (уровни этого показателя < 40%, это преимущественно больные с ранее перенесенным инфарктом миокарда, нередко имеющие дилатацию камер сердца) связь с НАЖБП в некоторых исследованиях отмечается, в других она не определяется [40, 144]. Патофизиологическая общность между этим вариантом ХСН и НАЖБП имеется (хроническое субклиническое воспаление, инсулинорезистентность и др) [127]. Заслуживает внимание тот факт, что один из новых классов сахароснижающих средств, показавший улучшение сердечно-сосудистого и почечного прогноза при ХСН с низкой ФВ ЛЖ в сочетании с СД 2 типа – ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера-2 – показывал и благоприятные эффекты в отношении НАЖБП в нескольких предварительных сообщениях [66, 128, 134].

Более тесной, вероятно, является связь НАЖБП и ХСН с промежуточной и с сохранной ФВ ЛЖ (величина этого показателя соответственно 40-49% и  $\geq 50\%$ , многие из этих больных имеют артериальную гипертонию, гипертрофию ЛЖ, его диастолическую дисфункцию, связанную с фиброзированием миокарда, дилатацию левого предсердия) [127]. В этой связи представляют интерес данные о том, что у больных с НАЖБП без клинических проявлений ХСН повышена частота выявления концентрической гипертрофии ЛЖ, его концентрического ремоделирования и гиперкинеза, а также умеренной дилатации левого предсердия [90]. Подобный фенотип кардиальной геометрии нередко выявляется и при таких близких по патофизиологии к НАЖБП состояниях, как ожирение и синдром обструктивного апноэ сна [100]. С другой стороны, отмечена и более высокая распространенность НАЖБП при ХСН с

сохранной ФВ ЛЖ [90]. Так, в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании TOPCAT, где у больных с этим вариантом ХСН оценивалась эффективность применения спиронолактона, доля лиц с НАЖБП и отчетливыми фибротическими изменениями печени составила 37,5% [65]. Патофизиологическая основа связи между ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и НАЖБП обсуждается, обсуждается возможная роль хронического субклинического воспаления (с повышением уровней таких провоспалительных биомаркеров, как С-реактивный белок, интерлейкины 1 $\beta$  и 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и др), эндотелиальной дисфункции висцерального ожирения (с увеличением эпикардальной жировой ткани) [52]. Представлены данные о связи повышенных уровней этих биомаркеров с диастолической дисфункцией ЛЖ у лиц с НАЖБП [40]. В течение последних нескольких лет в литературе все шире используется термин «кардиальное метаболическое ремоделирование», которому наряду с более известным структурным ремоделированием отводится важное место в развитии ХСН как при СД 2 типа, так и при НАЖБП [90]. Показано, например, что у лиц с СД 2 типа содержание жира в печени (измеренное при магнитно-резонансной томографии) прямо коррелирует с инсулинорезистентностью миокарда (по данным кардиальной позитронно-эмиссионной томографии) и диастолической дисфункцией ЛЖ [16, 20]. Не лишены интереса и данные о том, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 оказывают благоприятные эффекты на клиническую картину и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и у лиц с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (исследование SOLOIST-WHF), при этом они способствуют снижению содержания жира в печени и уменьшают уровни АЛТ у лиц с сопутствующим НАЖБП, что позволяет рассматривать этот класс сахароснижающих средств как перспективный лечебный подход у подобных больных [79]. Признается, однако, что многие аспекты связи ХСН и НАЖБП требуют дальнейшего изучения [127].

Заслуживает рассмотрения вопрос о взаимоотношениях НАЖБП при СД 2 типа и фибрилляции предсердий. Это – наиболее частая из требующих лечения аритмий [104]. СД 2 типа и ожирение – независимые факторы риска развития фибрилляции предсердий. При СД 2 типа вероятность развития фибрилляции предсердий на 34% выше, чем в отсутствие диабета; чем больше продолжительность диабета и хуже его компенсация, тем в значительнее повышается риск развития фибрилляции предсердий [20, 30]. Риск сердечно-сосудистых (в т. ч. тромбоэмболических) осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности при сочетании СД 2 типа и фибрилляции предсердий выше, чем при наличии каждого из этих состояний в отдельности [30]. В развитии этой аритмии значительную роль играют такие ассоциированные с диабетом факторы, как повышение уровней конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, хроническое воспаление, вегетативная нейропатия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые приводят к структурному ремоделированию миокарда предсердий (с повышением синтеза коллагена, увеличением содержания адипонектина, лептина, дилатации их камер), а также их электрическому ремоделированию. По крайней мере часть из этих механизмов важна и для развития НАЖБП. По данным ряда исследований, частота выявления фибрилляции предсердий среди лиц с НАЖБП (в т. ч. на фоне СД 2 типа) примерно в 1,5 – 2 раза выше, чем у сравнимых по другим характеристикам таких же лиц без поражений печени [107]. С другой стороны, приводятся данные о том, что у больных с фибрилляцией предсердий отчетливо выше частота избыточного накопления липидов в печени и ее фибротической трансформации [9]. В то же время, данные об эпидемиологической связи этой аритмии с НАЖБП поддерживаются не всеми исследователями и требуют дополнительного изучения [104]. Имеются предварительные данные о благоприятных эффектах таких классов сахароснижающих средств, как ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 и

агонисты глюкагоно-подобного пептида-1 и на течение НАЖБП при диабете, и на риск развития эпизодов фибрилляции предсердий [29].

Частым осложнением СД 2 типа, на определенном этапе нередко доминирующим в клинической картине, является диабетическая нефропатия. Это – один из наиболее распространенных в настоящее время вариантов гломерулярных хронических болезней почек [20]. Понятие диабетической нефропатии объединяет комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно связанных с устойчивой гипергликемией и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием артериальной гипертензии и снижения функции почек. Это осложнение СД 2 типа развивается примерно в 40% случаев, обычно через 10-15 лет от начала диабета [20]. Диабетическая нефропатия составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности в мире: ее удельный вес в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40%. [30] Присущие диабету гипергликемия, накопление конечных продуктов гликирования, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, хроническое субклиническое воспаление определяют развитие в почках гломерулярной гиперфилтрации и следующей за ней гломерулярной гипертензии, подоцитопатии, гломерулярного гиалиноза, тубуло-интерстициального фиброза, характерных для диабетической нефропатии [20]. С учетом перечисленных патофизиологических факторов развития этого осложнения СД 2 типа, становится понятной и его тесная связь с НАЖБП. Рядом авторов постулируется двунаправленный характер их взаимодействия, при этом каждое из них провоцирует развитие другого и увеличивает темп его прогрессирования [11, 131]. Показано, что больные с НАЖБП имеют более высокие средние уровни креатинина сыворотки крови и соотношения альбумин / креатинин мочи в сравнении с лицами без поражения печени [59].

По данным мета-анализа, частота диабетической нефропатии среди лиц с НАЖБП при СД 2 типа примерно в 2 раза выше, чем у больных без поражений печени, а среди лиц с НАЖБП риск нефропатии оказался достоверно выше при наличии неалкогольного стеатогепатита [33]. Тесную связь НАЖБП с диабетической нефропатией объясняют общностью многих компонентов их патогенеза [41]. Важно, что оказывающие отчетливые ренопротекторные эффекты при диабетической нефропатии ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 демонстрируют и благоприятные эффекты на течение НАЖБП [68].

Диабетическая ретинопатия это поражение сетчатки, развивающееся при всех типах СД. Диабетическую ретинопатию считают поздним микрососудистым осложнением диабета [21]. Она является результатом ассоциированных с диабетом нарушений в микроциркуляторном русле сетчатки, которые приводят к ее ишемии, гиперпродукции факторов сосудистого роста, неоваскуляризации, развитию диабетического макулярного отека. Поражение сетчатки развивается с течением времени практически у 90% больных СД и служит причиной снижения и потери зрительных функций [20]. Наиболее важным среди факторов риска развития этого осложнения признается неудовлетворительный контроль гликемии; кроме этого имеют значение давность диабета, возраст больного в момент его начала, артериальная гипертензия и дислипидемия (особенно гипертриглицеридемия) [21]. Другие поражения органа зрения при СД включают вторичную неоваскулярную глаукому, поражения хрусталика, мононейропатии глазодвигательных нервов. Взаимосвязи между диабетической ретинопатией и НАЖБП у лиц с СД 2 типа пока остаются недостаточно изученными [35]. В нескольких сообщениях приводится информация о более высокой частоте выявления пролиферативной диабетической ретинопатии у больных с диабетом, имеющих НАЖБП в сравнении с теми, кто не имел поражений печени, однако эти данные требуют подтверждения [103]. Недавний мета-анализ (Song, 2021) подобной

связи не отмечает [36].

В литературе также обсуждаются связи НАЖБП с таким полиморфным осложнением СД 2 типа, как диабетические нейропатии. Диабетические нейропатии – нарушения функции периферической соматической и вегетативной нервной системы, проявляющиеся разнообразными неспецифическими клиническими синдромами, причиной возникновения которых являются микрососудистые и метаболические нарушения в нервных волокнах вследствие хронического действия гипергликемии, при отсутствии других причин ее развития. Диабетические нейропатии – наиболее частое осложнение диабета, представляет собой нейродегенеративный процесс с преимущественным вовлечением сенсорных и вегетативных нервных волокон [21]. Выделяют диабетические периферические нейропатии (сенсорно-моторные, среди которых наиболее распространена дистальная симметричная полинейропатия, но могут быть и мононейропатии различных локализаций), а также диабетические вегетативные (автономные) нейропатии (варианты – сердечно-сосудистый, желудочно-кишечный, мочеполовой и другие) [20]. Среди больных с давностью СД 2 типа более 10 лет диабетические периферические нейропатии представлены примерно в 50% случаев, различные варианты диабетических вегетативных нейропатий – примерно в 60% [20, 21]. Нередко диабетические нейропатии сочетаются с диабетической нефропатией и ретинопатией [21]. Диабетические нейропатии (включая периферическую полинейропатию, а также вегетативную, с нарушением потоотделения) являются патогенетической основой формирования синдрома диабетической стопы. В развитии диабетических нейропатий ключевую роль играют гипергликемия (особенно длительно существующая и плохо контролируемая) и дислипидемия, также играют роль возраст, ожирение, гиперинсулинемия, курение, артериальная гипертензия [35]. Общность факторов, вовлеченных в патогенез НАЖБП и диабетических нейропатий, очевидна и определяет возможность повышенной частоты их сочетания при СД 2 типа. Здесь также нужно отметить неоднозначность

имеющихся данных. Одни авторы указывают на более высокую частоту выявления диабетических нейропатий у лиц с НАЖБП и наоборот, на повышенную вероятность обнаружения НАЖБП среди больных с диабетическими нейропатиями в сравнении с больными диабетом без проявлений вовлечения нервной системы [34]. Так, по данным крупного мета-анализа, включавшего 13 исследований и 9614 больных с диабетом, частота диабетических периферических нейропатий среди лиц с НАЖБП оказалась достоверно (в 2,51 раза !) выше при наличии НАЖБП в сравнении с отсутствием поражений печени [34]. Такая связь присутствовала лишь для СД 2 типа, но не для 1 типа диабета. При обсуждении взаимного влияния НАЖБП и диабетических нейропатий авторы подчеркивают важность НАЖБП в усилении присущих СД 2 типа метаболических нарушений (инсулинорезистентности, дислипидемии, атерогенеза), провоспалительных и протромботических влияний, что в совокупности может повышать риск развития и прогрессирования поражений нервной системы [139]. В то же время, необходимо отметить, что мнение о взаимосвязи НАЖБП с диабетическими нейропатиями разделяют не все исследователи [111].

Хотя тиреоидные нарушения и не относятся к числу классических осложнений СД 2 типа, их распространенность среди больных с диабетом, по данным ряда исследователей, значительно выше в сравнении с лицами с нормальным гликемическим балансом [20, 30]. Так, для гипотиреоза распространенность среди взрослых общей популяции составляет 0,7-2,0%, среди больных с СД 2 типа – 6-20%; для гипертиреоза эти цифры соответственно составляют около 1% и 2-4% [21]. Узлы щитовидной железы среди больных с СД 2 типа выявляются на 50-80% чаще, чем у лиц без диабета [20]. Нарушения структуры и функции щитовидной железы у женщин, как в общей популяции, так и при СД 2 типа отмечаются в 4-6 раз чаще, чем у мужчин [30]. Нарушения функции щитовидной железы могут способствовать декомпенсации диабета и требовать коррекции доз сахароснижающих средств. Связь между тиреоидными нарушениями и

НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа, рассматривается как значимая проблема коморбидности. Наиболее отчетливо она просматривается для сочетания гипотиреоза и НАЖБП [91]. Поскольку тиреоидные гормоны принимают активное участие в метаболизме липидов и углеводов, это может оказывать глубокое влияние на накопление жира в структурах печени и развитие НАЖБП при СД 2 типа. Активность многих ключевых генов, вовлеченных в регуляцию этих видов метаболизма, контролируется тиреоидными гормонами посредством воздействия на рецепторы тиреоидных гормонов (THR- $\beta$ ), основная изоформа которых экспрессирована в печени. Гипотиреоз уменьшает липолиз и снижает глюконеогенез, что приводит к замедлению выведения триглицеридов, уменьшению темпа  $\beta$ -окисления жирных кислот, способствует накоплению в печени триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Гипотиреоз благоприятствует повышению массы тела и снижает затраты энергии в покое, что дополнительно усиливает накопление жира в ткани печени. Наконец, низкие уровни тиреоидных гормонов неблагоприятно влияют на микротубулярную сеть печени, функцию митохондрий, усиливают процессы аутофагии, все это способствует развитию НАЖБП [153]. По данным эпидемиологических исследований, частота гипотиреоза среди лиц с НАЖБП и СД 2 типа может достигать 25%, что примерно в 1,5-3 раза выше, чем среди лиц с диабетом, но без поражений печени [91]. В то же время, некоторые исследователи значимой эпидемиологической взаимосвязи между НАЖБП и тиреоидными нарушениями не отмечают [26].

### **1.3. Лечебная тактика у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа**

В основе лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа лежит комбинация изменений образа жизни и медикаментозных подходов [7, 48, 61, 148]. Общие принципы контроля гликемии, липидемии и АД у лиц с НАЖБП и диабетом соответствуют общепринятым для больных с СД [20,30]. Целевые уровни обычно составляют: гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 6,5-

7,0%; холестерина липопротеинов низкой плотности  $< 1,8$  ммоль/л или снижение на 50%, если исходный уровень составлял 1,8-3,5 ммоль/л; систолического АД 120-129 мм рт.ст. (у лиц в возрасте  $> 65$  лет – 130-139 мм рт.ст.) и диастолического АД – 70-79 мм рт.ст. [20].

Компоненты, составляющие рекомендации по изменению образа жизни (уменьшение избыточной массы тела, достигаемое посредством снижения калоража пищи и умеренной физической активности, реальное снижение употребления алкоголя, отказ от курения), представляют собой краеугольный камень лечения обсуждаемой категории больных [78, 119, 159, 164]. Не останавливаясь на характеристике деталей этого подхода, отметим лишь некоторые важные в практическом отношении моменты, представленные в рекомендациях и статьях последних лет. Изменения образа жизни у лиц с НАЖБП и СД 2 типа способствуют как снижению сердечно-сосудистого риска, стабилизации гликемии, липидемии и АД, так и уменьшению накопления жира в печени, замедлению процессов воспаления и фиброза в печени [119, 164]. Изменения образа жизни являются обязательным первым шагом и постоянным компонентом лечения всех больных с НАЖБП и СД 2 типа. В представлении больному информации, касающейся этого подхода, врачу следует иметь достаточно времени, проявлять разумную настойчивость (избегая навязчивости), понимание и доброжелательность, разъяснять крайнюю полезность этих рекомендаций. Уменьшение массы тела, достигаемое при изменениях образа жизни (а также, вероятно, при бариатрических хирургических вмешательствах), способствует отчетливому снижению количества жира в печени [102, 164]. Улучшение гистологической картины печени у этих больных обычно пропорционально степени снижения массы тела. Для достижения этого эффекта ограничение калорийности пищи является более важным, чем выбор отдельных вариантов диеты [159]. Отчетливому уменьшению стеатоза печени способствует снижение массы тела на 5-7% от исходной величины [164]. Для достижения обратного развития стеатогепатита может потребоваться уменьшение массы тела на 8-10%

[164]. Дозированное увеличение физических нагрузок способствует снижению содержания жира в печени даже в случаях, когда уменьшения массы тела достичь не удастся. При этом приемлемы как аэробные, так и резистивные виды нагрузок (однако первые предпочтительны для снижения сердечно-сосудистого риска) [78, 119].

Критически важным элементом лечения является сведение к минимуму употребления алкоголя. Отмечается, что многие больные, несмотря на убедительную рекомендацию отказаться от его приема, продолжают выпивать (что, безусловно, затрудняет отграничение истинной НАЖБП) [43]. Курение повышает риск прогрессирования НАЖБП и увеличивает сердечно-сосудистый, бронхо-легочный и онкологический риск; отказ от курения рекомендуется всем лицам с НАЖБП независимо от наличия диабета [42]. В нескольких недавних сообщениях показано уменьшение прогрессии НАЖБП при умеренном употреблении кофе, но это требует дополнительного подтверждения [78].

Проблема медикаментозного лечения НАЖБП является достаточно острой. Ее характеризуют как «крупную нерешенную задачу» современной внутренней медицины [59, 131]. Пока ведущими мировыми регуляторными ассоциациями (Food and Drug Administration – FDA и European Medicines Agency – EMEA) для лечения НАЖБП / неалкогольного стеатогепатита еще не рекомендовано ни одного лекарственного препарата, хотя поиск таких лекарственных средств активно проводится [61, 148]. В 2020г. выполнялось не менее 80 (!) зарегистрированных рандомизированных контролируемых исследований, в которых у лиц с НАЖБП / неалкогольным стеатогепатитом, в т. ч. при СД 2 типа, оценивались эффективность и безопасность различных лечебных режимов; большая часть из них касалась изучения монотерапевтических подходов, в других – комбинированной терапии [12, 108, 141]. Множество предлагаемых лечебных концепций при отсутствии осязаемого общепризнанного результата, по мнению некоторых специалистов, создает «обескураживающее впечатление хаоса»; однако

целый ряд подходов, включая как применение сахароснижающих препаратов, так и иных средств, выглядит достаточно обнадеживающим [60, 66, 69].

Наряду с изменениями образа жизни, лицам с НАЖБП и СД 2 типа рекомендуется прием сахароснижающих препаратов. До настоящего времени ни один из классов этих лекарственных средств (включая как неинсулиновые препараты, так и производные инсулина) не имеет специальных, международно признанных, показаний для назначения при диабете именно у лиц с НАЖБП [7, 61, 148]. Далее более подробно рассматривается место отдельных классов сахароснижающих препаратов у этих больных.

При НАЖБП у лиц с диабетом в нескольких исследованиях метформин не продемонстрировал какого-либо позитивного влияния на структуру печени [7, 61]. В то же время, следует отметить, что СД 2 типа в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а применение метформина может способствовать уменьшению этого риска [32, 57, 85]. Среди тиазолидиндионов у лиц с НАЖБП и СД 2 типа наиболее изучен пиоглитазон. Эксперты авторитетных ассоциаций рекомендуют его для лечения лиц с гистологически-подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом и СД 2 типа [61, 148]. В то же время, отмечают, что его рутинное применение в целом при НАЖБП у больных с СД 2 типа ограничено вследствие достаточно высокой частоты побочных эффектов, включая увеличение массы тела, задержку жидкости, остеопороз с повышением риска переломов [54, 89, 129, 156].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) один из новых классов сахароснижающих средств, сейчас привлекают внимание исследователей в отношении возможного более широкого использования в лечении НАЖБП при СД 2 типа [24, 66]. Для лекарственных средств этого класса показаны благоприятные эффекты на кетогенез и утилизацию неэстерифицированных жирных кислот в печени, снижение при длительном

применении уровней АЛТ (параллельное уменьшению массы тела и гликемии) [79]. В РКИ у лиц с НАЖБП в сочетании с диабетом на фоне приема различных представителей иНГЛТ-2 отмечены уменьшение содержания жира в печени (при неинвазивной оценке), а также снижение клиничко-лабораторных (баллы по шкале FIB-4, коллаген 7S типа IV) и инструментальных (транзиентная эластометрия) маркеров фиброза печени [67, 128, 155]. В сочетании с имеющимися у препаратов этого класса кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами, перечисленные данные служат основой для планирования и выполнения нескольких крупных РКИ с иНГЛТ-2 у больных с НАЖБП при СД2 [134, 137].

Еще одним новым классом сахароснижающих средств являются агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1. В последние годы публикуются сообщения о возможных гепатопротекторных свойствах этого класса препаратов, в т. ч. при НАЖБП (как в сочетании с СД 2 типа, так и без него – например, лираглутид в исследовании LIRA-NAFLD), что требует, однако, уточнения [19, 64]. Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 в настоящее время в лечении больных с СД 2 типа благодаря приемлемой эффективности и удовлетворительной переносимости назначаются все чаще [20]. Ввиду того, что убедительных данных благоприятного влияния препаратов этого класса на клиничко-лабораторные, инструментальные и гистологические печеночные параметры при НАЖБП у лиц с СД 2 типа получено не было, они самостоятельного значения в лечении таких больных не приобрели [7, 61, 148].

Рассмотрим далее место в лечении обсуждаемой категории больных лекарственных средств, не относящихся к сахароснижающим. Витамин Е является антиоксидантом с предполагаемым гепатопротекторным потенциалом (в нескольких работах при его применении показано уменьшение апоптоза и оксидативного стресса гепатоцитов) [162]. У лиц с неалкогольным стеатогепатитом без диабета витамин Е может способствовать уменьшению степени выраженности фиброза печени [7].

Данные о его применении у лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа эксперты пока считают недостаточными для того, чтобы рекомендовать его назначение этой категории больных [61, 148]. Ряд исследователей высказывает опасения, что длительное использование витамина Е может быть ассоциировано с увеличением общей смертности, повышением риска геморрагических инсультов и рака предстательной железы [7, 61].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является естественным компонентом желчи и наименее агрессивной из желчных кислот; не обладает цитотоксичностью. Для УДХК показан ряд ценных гепатопротекторных характеристик, она оказывает желчегонное действие, снижает литогенность желчи, уменьшает синтез холестерина в кишечнике, оказывает гипогликемическое действие. В нескольких ранних исследованиях применение УДХК ассоциировалось при НАЖБП с уменьшением уровней печеночных ферментов и снижением степени выраженности стеатоза печени (при неинвазивной оценке) [27, 80, 154]. Однако, в последующих серьезных РКИ подтвердить способности УДХК уменьшать выраженность фиброза печени при НАСГ не удалось (как для стандартных – 13-15 мг/кг/день, так и для высоких – 23-28 мг/кг/день – доз препарата) [49, 166]. В настоящее время этот подход отсутствует в авторитетных международных рекомендациях по лечению НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа; отечественные эксперты в подобных случаях его применение считают возможным в составе комплексной терапии [61, 148].

Норурсодезоксихолевая кислота – это гомолог УДХК с укороченной на одну метиленовую группу боковой цепью С23. Благодаря этой структурной особенности препарат приобретает ряд дополнительных ценных свойств. В настоящее время в отечественной лечебной практике это лекарственное средство отсутствует, в западных странах оно активно исследуется при НАЖБП [145].

Эссенциальные фосфолипиды (высокоочищенные фосфатидилхолиновые фракции, экстрагированные из соевых бобов и

содержащие линолевую и иные ненасыщенные жирные кислоты; основным активным компонентом является полиэтилфосфатидилхолин) привлекли особое внимание мирового гепатологического сообщества в контексте лечения НАЖБП после публикации в 2019-2020 гг. статей отечественных специалистов в авторитетном *British Medical Journal Open Gastroenterology* [69]. В этом, основанном на реальных клинических условиях широкой практики проспективном исследовании, включавшем 2827 больных с НАЖБП из 174 медицинских центров Российской Федерации, оценивалось влияние препарата Эссенциале-форте (в день по 6 капсул, содержащих по 300 мг полиэтилфосфатидилхолина, всего 1,8 г/день) на печеночные ферменты. У 80,8% больных имело место ожирение, у 74,6% гиперхолестеринемия, у 57,8% артериальная гипертензия и у 16,8% СД 2 типа. Применение эссенциальных фосфолипидов на протяжении 24 недель в добавление к стандартному лечению (гипотензивные, сахароснижающие препараты, статины) ассоциировалось с достоверным уменьшением по сравнению с исходными величинами уровней АЛТ (на 20-22 ед/л), аспартатаминотрансферазы (на 17-18 ед/л) и гамма-глутамилтранспептидазы (на 17-19 ед/л) при удовлетворительной переносимости. При обсуждении этих результатов, указывается, что хотя точные механизмы гепатопротекторного эффекта эссенциальных фосфолипидов пока не установлены, возможными компонентами благотворного действия полиэтилфосфатидилхолина при НАЖБП могут быть его накопление в мембране гепатоцитов с развитием мембранопротекции, коррекция сниженных уровней фосфолипидов и фосфатидилхолина, антифибротические механизмы. Признавая определенные ограничения этого исследования (его обсервационный характер, использование печеночных ферментов в качестве суррогатных маркеров эффективности полиэтилфосфатидилхолина, отсутствие оценки гистологической картины), авторы отмечают, что масштабность и проспективный характер работы позволяют обоснованно высказаться в пользу применения этого подхода в

комплексном лечении больных с НАЖБП. Эссенциальные фосфолипиды находят место в отечественных рекомендациях по лечению таких лиц [7].

Карнитин является модулятором транспорта и окисления свободных жирных кислот в митохондриях, обладает антиоксидантными свойствами; эти эффекты, в том числе продемонстрированы для гепатоцитов [87]. При неалкогольном стеатогепатите применение L-карнитина способствовало снижению уровней печеночных ферментов и улучшению гистологической картины печени [87]. Еще в одном исследовании назначение карнитин-оротатного комплекса у больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа ассоциировалось с уменьшением уровней АЛТ и снижением выраженности стеатоза печени (при неинвазивной оценке) [83].

Агонисты фарнезоидных X рецепторов. Эти рецепторы представляют собой транскрипционные факторы, активируемые желчными кислотами. Агонисты этих рецепторов участвуют в регуляции метаболизма желчных кислот и печеночного метаболизма в целом, а также оказывают ряд плеiotропных действий, включая противовоспалительное и антифибротическое [88]. В настоящее время этот класс препаратов активно изучается при НАЖБП, в лечебной практике отсутствует [61, 70, 75, 93, 114, 148].

Статины, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов липид-снижающих препаратов, достаточно давно были предложены в качестве одного из компонентов комбинированной лечебной тактики при НАЖБП, как с наличием СД 2 типа, так и без диабета [4, 49]. Основным мотивом для их назначения при этом являлось стремление взять под контроль присущую таким больным атерогенную гипер- / дислипидемию и снизить имеющийся у них повышенный сердечно-сосудистый риск. Более широкое применение статинов у таких больных сдерживали как традиционно имевшиеся у практикующих врачей опасения гепатотоксичности статинов, так и данные о наличии у статинов небольшого диабетогенного потенциала [7, 61, 62]. Данные крупных исследований и мета-анализов, проведенных в

последнее время, убедительно демонстрируют, что благоприятные эффекты статинов на сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий больных (без диабета, с предиабетом, с нарушенной толерантностью к глюкозе, с метаболическим синдромом, у родственников больных с СД 2 типа, у имеющих манифестный диабет, у пожилых) далеко превосходят риск, связанный с возможными умеренными неблагоприятными эффектами на гликемию [12, 108, 124]. В анализе, включавшем данные 9 крупных исследований (суммарно 9.696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA<sub>1c</sub>, сопутствующее приему статинов, весьма невелико, и составляет за 3,6 года лишь 0,12% [108]. Снижению осторожности в отношении влияния статинов на печень способствовали данные сообщений последних лет, где для препаратов этой группы продемонстрирован ряд весьма ценных свойств [28, 152]. Препараты этого класса (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, симвастатин), благодаря воздействию на системы интегрин и ROCK, Rho-GTP-азы и транскрипционный фактор KLF2, RhoA и gas, печеночные рецепторы Nogo-B и другие механизмы, в экспериментальных и клинических работах показывали антистеатозные, противовоспалительные и антифибротические эффекты [4, 28, 49]. Имеются данные об ассоциированных с их приемом протекции эндотелиальных клеток печени, уменьшении накопления жира в ткани печени, ослаблении индуцированного стеатозом фиброгенеза посредством ингибирования паракринного эффекта гепатоцитов на звездчатые клетки печени, ингибирования пролиферации печеночных фибробластов [121, 143]. Поскольку отсутствуют большие исследования, в которых бы было отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП под влиянием статинов, самостоятельного места в лечении таких лиц статины не приобрели, однако они по-прежнему являются важным средством контроля дислипидемии и повышенного сердечно-сосудистого риска у этих больных [20, 108]. Следует также принять во внимание данные нескольких работ, в которых сообщают об ассоциированном с приемом статинов

снижении риска развития портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы [121, 143].

Другие классы гиполипидемических лекарственных средств (включая никотиновую кислоту, эзетимиб, фибраты,  $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты, секвестранты желчных кислот) не продемонстрировали устойчивых благоприятных эффектов при НАЖБП, ввиду чего применения у этой категории лиц не находят [61, 116, 148]. Начато изучение использования в данной области нового перспективного класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [115].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) имеют серьезную «доказательную базу» применения у постинфарктных больных и у лиц с хронической сердечной недостаточностью, где они улучшают прогноз [23]. Эти их благоприятные эффекты, по крайней мере, отчасти, связывают со способностью этих препаратов (неселективного спиронолактона и селективного эплеренона) оказывать антифибротические эффекты в структурах сердечно-сосудистой системы. Такие свойства выглядят привлекательно и в отношении применения при НАЖБП / неалкогольном стеатогепатите. Имеются данные нескольких сообщений о возможных благоприятных эффектах этого класса лекарственных средств на биохимические и инструментальные характеристики при НАЖБП, однако эти данные носят пока лишь предварительный характер [65, 100].

В заключение настоящего обзора литературы еще раз подчеркнем многообразие и сложность проблемы сочетания НАЖБП и СД 2 типа, ее мультидисциплинарный характер. Имеющиеся данные позволяют согласиться с мнением о том, что НАЖБП может быть отнесена к числу классических осложнений диабета. Многие вопросы диагностики и лечения НАЖБП при СД 2 типа остаются недостаточно разработанными и требуют продолжения исследований.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Методы исследования

В проспективном наблюдении участвовали 127 больных (из них было 54 мужчины, что составило 42,5% и 73 женщины – 57,5%, их средний возраст –  $58,9 \pm 10,2$  года), имевших неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (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 [7, 61, 148], считали необходимым наличие более 2 баллов по ультразвуковой шкале US-FLI (см ниже).

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 [20].

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. Для выполнения лабораторных исследований забор венозной крови выполняли натощак (не менее 12 ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 ч и от курения – в течение 3 часов до исследования. У всех по общепринятым методикам неоднократно в динамике выполняли общие анализы крови и мочи, оценивали уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина (включая общий, прямой и непрямой), глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), креатинина, мочевой кислоты, параметров липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов) [6]. Применяли анализаторы биохимические АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), Россия и «OlympusAU-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). Скорость клубочковой фильтрации подсчитывали по формуле Кокрофт-Гоулт.

При проведении иммуноферментных исследований образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус 20°C не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания. Содержание инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением

соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Уровни альдостерона в плазме определяли с помощью наборов Aldosterone ELISA, Канада. Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$ , 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 практически здоровых лиц контрольной группы.

С целью оценки вероятности фибротической трансформации печени при НАЖБП определяли 4 из целого ряда предлагаемых для этого в литературе эмпирических клинико-лабораторных индексов. Среди них были отобраны такие, которые получили достаточно широкое признание и считаются вполне надежными и достаточно валидизированными [10, 136]. Подсчитывали [13, 86]:

- отношение АСТ / АЛТ – при его уровне  $>1,0$  вероятность значимого фиброза печени рассматривали как высокую;
- индекс APRI =  $[\text{АСТ измеренная (Ед/л)} / \text{АСТ (верхняя граница нормы, Ед/л)}] \times [100 / \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)}]$  – при уровне этого индекса  $< 0,5$  вероятность фиброза считали низкой; при значениях  $> 1,5$  – высокой; при промежуточных величинах (0,5-1,5) определяли «серую зону»;
- индекс FIB-4 =  $[\text{возраст (годы)} \times \text{АСТ (Ед/л)}] / [\text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}]$  – при его величинах  $\geq 2,67$  вероятность наличия фиброза печени считали высокой, при  $\leq 1,30$  – низкой, при значениях 1,3-2,67 – промежуточной;
- индекс NFS =  $-1,675 + [0,037 \times \text{возраст (годы)}] + [0,094 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2)] + [1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0)}] + [0,99 \times \text{АСТ / АЛТ}] - [0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)}] - [0,66 \times \text{уровень альбумина крови (г/дл)}]$  – при его величине  $< -1,455$  вероятности наличия

значимого фиброза печени считали низкой, при уровнях  $> 0,676$  –высокой, а при значениях от  $-1,455$  до  $0,676$  – промежуточной.

Также подсчитывали несколько употребимых индексов, характеризующих особенности метаболических нарушений у больных с СД 2 типа, включая индексы НОМА-IR и триглицеридно-глюкозный (оба в соответствии с мнением [20, 39] рассматривали как индикаторы степени выраженности инсулинорезистентности), а также индекс НОМА-В (его, основываясь на позиции [20], считали мерилем функции  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и, кроме того, показателем, характеризующим глюкозотоксичность). Использовали следующие формулы:

- индекс НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/л) / 22,5;

- индекс НОМА-В = 20 x инсулин натощак (мкЕд/л) / (глюкоза натощак (ммоль/л) – 3,5);

- триглицеридно-глюкозный индекс =  $\ln$  [триглицериды натощак (мг/дл) x глюкоза натощак (мг/дл)] / 2.

С целью установления наличия и особенностей коморбидных факторов наряду с рутинными клинико-лабораторными исследованиями проводились осмотры больных смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости по общепринятым методикам выполнялись соответствующие дополнительные исследования (оценка микроальбуминурии, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, оценка разных видов чувствительности и др.); стадии коморбидных поражений устанавливались на основании общепринятых классификаций [20, 39].

Всем больным в соответствии со стандартными рекомендациями [7, 20, 39, 61] 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. Процедуру проводили натощак, использовали ультразвуковые аппараты SSA-580A NemioXG («TOSHIBA», Япония) с конвексным датчиком 3-6 мГц, SonoScapeS20/S20Pro (Китай) с датчиком 2-6 мГц. С целью полуколичественной оценки ультразвуковых характеристик, ассоциированных с наличием стеатоза печени, использовали подсчет ультразвукового индекса US-FLI [160]. Для этого оценивали следующие параметры: соотношение эхоконтрастирования печени и правой почки (от 1 до 2 баллов), дистальное затухание ультразвукового сигнала в глубоких отделах печени (при наличии - 1 балл), недостаточно четкую визуализацию внутрипеченочных сосудов (1 балл), стенки желчного пузыря и диафрагмы (по 1 баллу), а также наличие областей с накоплением жира в паренхиме печени (1 балл).

При уровне баллов по этой шкале  $> 2$  констатировали наличие НАЖБП, максимальное количество баллов могло составить до 7.

У 69 больных с НАЖБП и СД 2 типа, 20 лиц с НАЖБП без диабета и 20 лиц контрольной группы выполняли двухмерную ультразвуковую транзиентную эластометрию, для чего использовали аппарат ECHOSENS FibroScan 502 Touch («ECHOSENS», Франция, врач В.А. Романкова). Для определения ультразвуковой жесткости ткани печени, отражающей степень фибротических изменений ее ткани, измеряли затухание ультразвукового сигнала с помощью запатентованной технологии CAP<sup>TM</sup> (Controlled Attenuation Parameter – контролируемый параметр затухания). Жесткость ткани печени оценивали в кПа, при этом, в соответствии со стандартными рекомендациями [118, 158] выделяли следующие стадии фиброза: F0 (его отсутствие) – жесткость ткани печени от 1,5 до 5,8 кПа, F1 (минимальный фиброз) соответственно от 5,9 до 7,2 кПа, F2 (умеренный фиброз) – от 7,3 до

9,5 кПа, F3 (выраженный фиброз) – от 9,6 до 12,5 к Па, F4 (цирроз печени) – > 12,5 кПа.

72 больным с целью оценки наличия и степени выраженности стеатоза печени выполняли спиральную компьютерную томографию, для которой использовали компьютерный томограф «BRILLIANCE CT64 SLISE» («Philips», Нидерланды). Методика выполнения исследования была стандартной. Особое внимание обращали на определение рентгенологической плотности печени и ее отношение к рентгенологической плотности селезенки. Опираясь на мнение Wells M. et al. [45], кардинальными компьютерно-томографическими признаками стеатоза печени считали: снижение отношения плотности печени к плотности селезенки < 1,0, абсолютную величину плотности печени < 40 Hu (по шкале Хаунсфилда, в норме – 50– 75 Hu), разницу в плотности печени и селезенки > 10 Hu.

Пункционную биопсию печени выполняли 12 больным с НАЖБП и СД 2 типа (хирург – проф. А.Д. Зубов, патоморфолог – Р.С. Сидоренко). Во всех случаях показаниями к гистологическому исследованию являлась необходимость в дифференциальной диагностике НАЖБП с другими заболеваниями печени. Использовали иглы для биопсии ручные и полуавтоматические 14 G. После получения согласия больного на это вмешательство, процедуру проводили в утренние часы через 1,5–2 ч после приема легкого завтрака с целью сокращения объема желчного пузыря. Биопсию печени осуществляли по стандартной методике [146], в положении больного лежа на левом боку с запрокидыванием правой руки за голову. Перкуторно определяли границы печеночной тупости, после чего проводили ультразвуковой контроль для исключения наличия крупных сосудов в области пункции. После атаралгезии и обработки операционного поля 70% спиртом дважды выполняли местную анестезию кожи и подкожной клетчатки раствором лидокаина 2% - 4,0. Через разрез кожи длиной 5 мм в VII межреберье справа по аксиллярной линии производили чрескожную

пункционную трепанобиопсию V сегмента правой доли печени под ультразвуковым контролем (сканер APLIO 500, TOSHIBA, Япония, датчик 3,5 МГц, игла 14 G, 150 мм). Контролировали гемостаз, накладывали асептическую повязку. После проведения биопсии больной в течение 8 ч соблюдал постельный режим. Осуществляли динамический контроль показателей гемодинамики и общего анализа крови.

Гистологические препараты по общепринятым методикам окрашивали гематоксилином и эозином, а также с использованием окрашивания PAS. Применяли световой микроскоп PrimoStar («Zeiss», Германия). Для оценки степени выраженности ассоциированных с НАЖБП изменений структуры ткани печени использовали шкалу NAS, предусматривающую выделение 4 градаций выраженности стеатоза (градация 0 – минимальный – 0-4%; градация 1 – небольшой – 5-33%; градация 2 – умеренный – 34-66%; градация 3 – выраженный > 66%); 4 градаций выраженности лобулярного воспаления (градация 0 – отсутствие; градация 1 – 0-1 фокусов воспаления в пределах 1 дольки; градация 2 – 2-4 таких фокуса воспаления; градация 3 – > 4 фокусов); 3 градации вакуольной дистрофии гепатоцитов (градация 0 – отсутствие; градация 1 – небольшая; градация 2 – умеренная); и 5 градаций фиброзных изменений (градация 0 – отсутствие; градация 1 – перисинусоидальный или перипортальный фиброз; градация 2 – сочетание перисинусоидального и перипортального фиброза; градация 3 – фиброзные септы; градация 4 – цирроз). Общий балл по шкале NAS подсчитывали путем суммирования имеющихся у больного баллов по каждому из этих 4 признаков [106].

Для адекватной обработки первичного материала заранее была разработана формализованная копия истории болезни пациента, включавшая анкетные данные, жалобы, анамнез, данные о коморбидных состояниях, результаты клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, в т. ч. в динамике, данные о лечении, его переносимости и результатах (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Схема формализованной копии истории болезни больного с НАЖБП и СД 2 типа

Примечания: ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; Тг-ГИ – триглицеридно-глюкозный индекс; АГ – артериальная гипертензия; СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкин; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография; БЦА – брахиоцефальные артерии; РГ – реактивная гиперемия.

Всем больным с НАЖБП и СД 2 типа настойчиво советовали соблюдение стандартных рекомендаций по изменениям 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 HbA<sub>1c</sub> 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%). Эти 68 больных 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, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), статинов, эзетимиба, спиронолактона, витамина Е и дапаглифлозина, наличие информированного согласия на участие больного в исследовании. Критерии исключения: 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.

Протокол запланированного исследования показан на Рисунке 2.2. Как видно из этого рисунка, исследование предполагалось как перекрестное проспективное открытое. Средняя продолжительность наблюдения за этими больными составила  $6,7 \pm 1,3$  месяца.

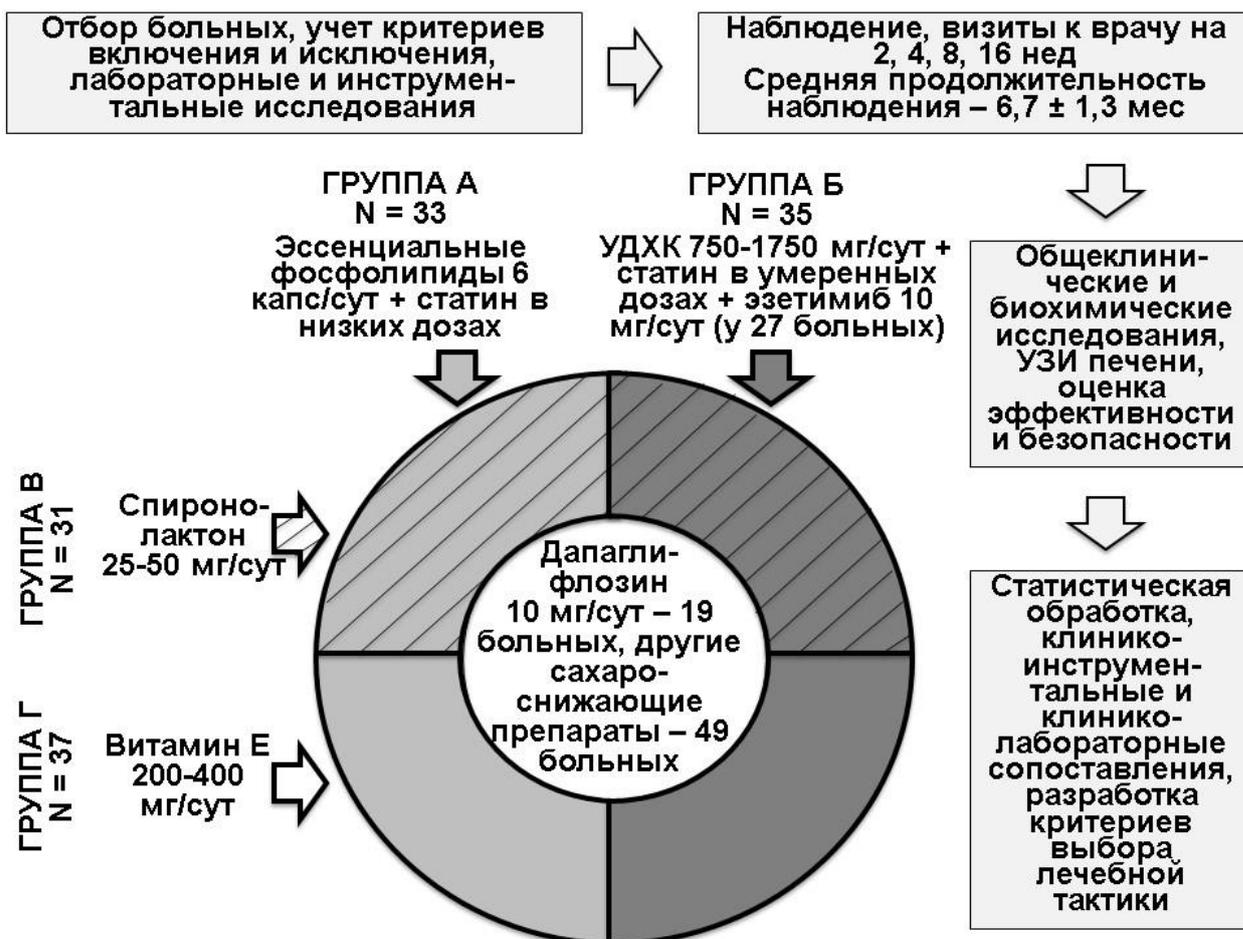


Рисунок 2.2 - Схема протокола перекрестного проспективного открытого исследования эффективности и безопасности гепатопротекторных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа

После отбора больных с учетом перечисленных выше критериев включения и исключения, а также выполнения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, больные были рандомизированы (метод конвертов) с выделением следующих групп. Группу А составили 33 больных, у которых в добавление к перечисленным выше рекомендациям назначали препарат эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале-форте, по 2 капсулы 3 раза в день до еды в сутки) в сочетании со статином в низких дозах (аторвастатин 10 мг/сут или розувастатин 5 мг/сут). Группу Б составили 35 больных, которым назначали УДХК в дозах по 750-1750 мг/сут в зависимости от массы тела, в сочетании с умеренными дозами статина

(аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин 10-20 мг/сут). Независимо от этого подразделения на группы А и Б, в соответствии с протоколом исследования (Рисунок 2.1), эти же больные были вторично рандомизированы с выделением групп В и Г. При этом больным из группы В (31 человек) дополнительно назначали спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут утром до еды, а лицам из группы Г (37 больных) – препараты витамина Е в дозе 200-400 мг/сут во время или после еды. Среди сахароснижающих средств из этих 68 больных метформин получали 43 человека, препараты сульфонилмочевины – 16, ингибиторы дипептидил пептидазы-4 – 6, тиазолидиндионы – 6, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (дапаглифлозин – 10 мг/сут) – 19 человек, препараты и аналоги инсулина – 25 человек. В последующем на 2, 4, 8, 16, 24 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.

С целью установления критериев прогнозирования эффективности комбинированного лечения НАЖБП в сочетании с СД 2 типа результаты, полученные в ходе данного перекрестного проспективного открытого исследования, сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями. При этом выделяли больных, у которых проводимое лечение оказалось более эффективным в сравнении с другими, при отсутствии побочных эффектов изучавшихся препаратов. Были отобраны такие лица, у которых к моменту завершения наблюдения были достигнуты следующие условия: во-первых, имели место благоприятные сдвиги не менее 3 из следующих параметров – снижение уровней АЛТ, индексов NFS, US-

FLI, HOMA-IR, триглицеридно-глюкозного, а также жесткости ткани печени по данным двухмерной ультразвуковой транзиентной эластометрии на  $> 20\%$  по сравнению с исходной величиной, повышение индекса HOMA-B на  $> 20\%$  в сравнении с исходной величиной; уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и/или триглицеридов на  $> 50\%$  в сравнении с исходной величиной; во-вторых, было достигнуто уменьшение уровней HbA<sub>1c</sub> до значений  $< 7\%$ ; в-третьих, переносимость применявшихся препаратов была удовлетворительной.

## 2.2 Методы статистики

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических и непараметрических методик, рекомендуемых для статистического анализа исследований в сфере медицины [18].

Непрерывные данные с нормальным распределением представлены как средние  $\pm$  стандартное отклонение; при отсутствии нормального распределения непрерывные данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Категориальные данные представлены в виде процентов. Сравнение непрерывных данных выполняли с помощью t-теста Стьюдент 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  $\phi$  – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для всех примененных тестов уровень  $p < 0,05$  считали значимым [3, 14].

### 2.3 Характеристика больных

В работе представлены данные о 127 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, средняя продолжительность наблюдения за которыми была  $11,2 \pm 2,4$  месяца. Группы контроля составили 30 больных с НАЖБП без диабета и 30 практически здоровых лиц. Диагноз НАЖБП во всех случаях представлял собой диагноз исключения, при его установлении выполнялось тщательное клинико-лабораторное и инструментальное исследование для минимизации возможности наличия у больного вирусных, токсических и иных заболеваний печени; при этом особенное внимание обращали на данные анамнеза об употреблении спиртных напитков.

Таблица 2.1 иллюстрирует характеристику обследованных лиц по полу, возрасту, индексу массы тела, курению и употреблению алкоголя.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных лиц по полу, возрасту, индексу массы тела и курению и употреблению алкоголя, абсолютное число больных (процент от их количества в группе)

Показатели	НАЖБП с СД 2 типа, n = 127	НАЖБП без диабета, n = 30	Здоровые, n = 30	
Пол:	М	54 (42,5)	12 (40,0)	14 (46,7)
	Ж	73 (57,5)	18 (60,0)	16 (53,3)
Возраст, лет:	< 50	9 (7,1)	1 (3,3)	2 (6,6)
	50-60	59 (46,5)	16 (53,3)	14 (46,7)
	61-70	48 (37,8)	11 (36,7)	11 (36,7)
	> 70	11 (8,6)	2 (6,7)	3 (10,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> :	< 29,9	62 (48,8) *	16 (53,3) *	19 (63,4)
	30-34,9	52 (40,9)	11 (36,7)	11 (36,7)
	≥ 35	13 (10,3)	3 (10,0)	-

Продолжение табл. 2.1

Курение:	Нет	61 (48,0)	13 (43,3)	14 (46,7)
	Бросил	24 (18,9) *	6 (20,0) *	9 (30,0)
	Курит	42 (33,7) *	11 (36,7) *	7 (23,3)
	<20 пачко-лет <sup>#</sup>	22 (17,3) * **	10 (33,3) *	14 (46,7)
	≥20 пачко-лет	44 (34,6) * **	7 (23,3) *	2 (6,6)
Алкоголь:	Нет	86 (67,7) *	23 (76,7) *	12 (40,0)
	0 – < 1	41 (32,3) * **	7 (23,3) *	16 (53,3)
	дозы/сут	-	-	2 (6,7)
	≥ 1 дозы/сут			

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; <sup>#</sup> – для курящих и для куривших ранее; \* - различия между группами больных с НАЖБП и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и НАЖБП без диабета достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, во всех группах обследованных лиц доля женщин была выше, чем доля мужчин; в распределении по полу различий между группами отмечено не было, все  $p < 0,05$ . Возрастной состав лиц с НАЖБП и СД 2 типа включал небольшие доли (до 10%) больных в возрасте как до 50 лет, так и старше 70 лет, при выраженном преобладании лиц в возрасте от 50 до 70 лет (их было в совокупности 84,3%). Близкий характер распределения по возрасту имел место и в группе больных с НАЖБП без диабета, а также в группе здоровых лиц (различий в сравнении с группой НАЖБП с СД 2 типа не выявлено,  $p > 0,05$ ). В то же время, между группами обследованных лиц имелись отличия в распределении по индексу массы тела, статусу курения и употреблению алкоголя (Таблица 2.1). Так, в группах с НАЖБП (как без диабета, так и, особенно, с СД 2 типа) доля лиц с индексом массы тела  $< 29,9 \text{ кг/м}^2$  была ниже в сравнении со здоровыми (соответственно 48,8% и 53,3% против 63,4%),  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что среди здоровых лиц не было таких, у которых индекс массы тела составлял бы  $35 \text{ кг/м}^2$  и более, в то время как в обеих группах лиц с НАЖБП таких людей было по 10%. Примерно равные доли лиц в каждой из групп обследованных никогда не курили (48,0%, 43,3% и 46,7%,  $p > 0,05$ ). В то же время, доля тех, кто на момент исследования продолжал курение, оказалась выше среди больных с НАЖБП с СД 2 типа (33,7%) и с НАЖБП без диабета (36,7%) в сравнении с группой контроля (23,3%),  $p < 0,05$ . Важно, что среди больных с НАЖБП и СД 2 типа оказалась наибольшей доля больных со значительным стажем курения –  $\geq 20$  пачко-лет, составив 34,6% против 23,3% у больных с НАЖБП без диабета и лишь 6,6% у здоровых лиц, все  $p < 0,05$ . Алкоголь не использовали совсем 67,7% больных с НАЖБП с СД 2 типа и 76,7% лиц с НАЖБП без диабета против 40,0% в группе здоровых,  $p < 0,05$ . По условиям диагностики НАЖБП среди лиц с этим состоянием не было таких, кто указывал на употребление даже умеренных доз спиртного ( $\geq 1$  дозы/сут), в то время как среди лиц группы контроля таких оказалось 6,7%. Отдавая отчет в субъективизме и потому относительно ненадежности сообщаемой обследованными лицами на этот счет информации о себе, отметим все же, что спорадическое употребление низких доз алкоголя ( $0 < 1$  дозы/сут) имелось у 32,3% больных с НАЖБП и СД 2 типа, у 23,3% – с НАЖБП без диабета и у 53,3% здоровых, все  $p < 0,05$ .

Средние величины анализируемых клинико-лабораторных показателей в группах обследованных лиц представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – значения клинико-лабораторных показателей в группах обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	НАЖБП с СД 2 типа, n = 127	НАЖБП без диабета, n = 30	Здоровые, n = 30
Возраст, лет	$58,9 \pm 10,2$	$59,4 \pm 9,3$	$59,7 \pm 10,6$
ИМТ, $\text{кг/м}^2$	$31,7 \pm 6,8$ * **	$29,8 \pm 6,2$ *	$28,5 \pm 6,1$

Продолжение табл. 2.2

Систолическое АД, мм рт.ст.	149,4 ± 18,7 * **	143,3 ± 21,2 *	135,1 ± 12,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	88,6 ± 11,7 * **	84,1 ± 12,1 *	76,2 ± 9,4
Частота сердечных сокращений / мин	82,8 ± 12,9 *	79,3 ± 13,2 *	75,7 ± 12,4
Гемоглобин, г/л	121,3 ± 15,1 *	130,6 ± 13,7	132,4 ± 14,8
Глюкоза, ммоль/л	8,71 ± 1,49 * **	5,22 ± 0,58 *	4,58 ± 0,61
HbA <sub>1C</sub> , %	8,34 ± 1,18 * **	6,67 ± 0,31 *	6,22 ± 0,34
Мочевая кислота, мкмоль/л	365,6 ± 66,2 * **	343,8 ± 62,9 *	305,5 ± 48,0
Креатинин, мкмоль/л	128,3 ± 18,7 * **	117,8 ± 16,9 *	109,3 ± 14,3

Примечания: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; \* - различия между группами больных с НАЖБП и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и НАЖБП без диабета достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, достоверных различий средних значений возраста между этими группами не было выявлено ( $p < 0,05$ ), в то же время по другим параметрам статистически значимые отличия имелись. Для объяснения причин ряда из этих отличий необходимо принять во внимание тот факт, что среди больных с НАЖБП и СД 2 типа нередко имелись такие коморбидные состояния, как артериальная гипертония (у 83 больных – 65,3%), гиперурикемия (у 91 больного – 71,7%), диабетическая нефропатия (у 44 больных – 34,6%), см. подробнее об этом в главе 4.

При этом у больных с НАЖБП и СД 2 типа в сравнении как с НАЖБП без диабета, так и со здоровыми оказались ожидаемо более высокими средние значения систолического артериального давления (АД)

(соответственно  $149,4 \pm 18,7$  против  $143,3 \pm 21,2$  и  $135,1 \pm 12,7$  мм рт.ст.), диастолического АД ( $88,6 \pm 11,7$  против  $84,1 \pm 12,1$  и  $76,2 \pm 9,4$  мм рт.ст.), мочевой кислоты ( $365,6 \pm 66,2$  против  $343,8 \pm 62,9$  и  $305,5 \pm 48,0$  мкмоль/л), креатинина крови ( $128,3 \pm 18,7$  против  $117,8 \pm 16,9$  и  $109,3 \pm 14,3$  мкмоль/л), все  $p < 0,05$ .

Примечательно в этой связи, что средние величины всех этих параметров оказались выше и у лиц с НАЖБП без диабета в сравнении со здоровыми лицами,  $p < 0,05$ . Также ожидаемо, что у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с обеими группами контроля были выше уровни глюкозы крови ( $8,71 \pm 1,49$  против  $5,22 \pm 0,58$  и  $4,58 \pm 0,61$  ммоль/л) и HbA<sub>1c</sub> ( $8,34 \pm 1,18$  против  $6,67 \pm 0,31$  и  $6,22 \pm 0,34\%$ ), все  $p < 0,05$ . Здесь также отметим, что при НАЖБП даже без диабета средние значения параметров гликемии были выше таковых у здоровых,  $p < 0,05$ . И наконец, средние значения частоты сердечных сокращений у больных с НАЖБП с СД 2 типа были статистически значимо выше, а уровни гемоглобина крови – достоверно ниже соответствующих значений в группе здоровых лиц (соответственно  $82,8 \pm 12,9$  против  $75,7 \pm 12,4$  ударов в минуту и  $121,3 \pm 15,1$  против  $132,4 \pm 14,8$  г/л), все  $p < 0,05$ .

По данным электрокардиографического исследования, в т. ч. выполнявшегося неоднократно в динамике, среди лиц с НАЖБП и СД 2 типа единичная наджелудочковая экстрасистолия была у 36 (28,3%) больных, единичная желудочковая экстрасистолия – у 22 (17,3%), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 23 (18,1%). Электрокардиографические проявления гипертрофии левого желудочка имелись в 65 (51,2%) наблюдениях, признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда – в 48 (37,8%), в т. ч. с зубцом Q – в 31 (24,4%).

В таблице 2.3 представлены данные эхокардиографического исследования у больных с НАЖБП с СД 2 типа в сравнении с группой практически здоровых лиц.

Таблица 2.3 – Значения эхокардиографических показателей в группах больных НАЖБП с СД 2 типа и здоровых лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	НАЖБП с СД 2 типа, n = 127	Здоровые, n = 30
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,72 ± 0,74 *	5,21 ± 0,41
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	4,43 ± 0,55 *	3,65 ± 0,32
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,7 ± 21,2 *	113,9 ± 18,7
Фракция выброса ЛЖ, %	49,8 ± 11,3 *	62,3 ± 5,9
Отношение Е / А трансмитрального кровотока	0,73 ± 0,23 *	0,86 ± 0,19
Время изоволюмического расслабления IVRT, мс	92,4 ± 31,2	92,7 ± 21,7
Время замедления раннедиастолического кровотока DT, мс	230,1 ± 75,4 *	215,6 ± 43,2
Поперечный размер левого предсердия, см	3,98 ± 0,71 *	3,81 ± 0,66
Размер корня аорты, см	4,09 ± 0,67 *	3,76 ± 0,53

Примечание. \* - различия между группами больных с НАЖБП СД 2 типа и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из данной таблицы, особенности структуры и функции камер сердца между этими группами обследованных имели ряд статистически значимых различий. Так, в группе больных с НАЖБП с СД 2 типа в сравнении с контрольной группой здоровых лиц достоверно более высокими оказались средние значения конечно-диастолического размера левого желудочка ( $5,72 \pm 0,74$  против  $5,21 \pm 0,41$  см), его конечно-систолического размера ( $4,43 \pm 0,55$  против  $3,65 \pm 0,32$  см), индекса массы его миокарда ( $136,7 \pm 21,2$  против  $113,9 \pm 18,7$  г/м<sup>2</sup>), поперечного размера левого предсердия ( $3,98 \pm 0,71$  против  $3,81 \pm 0,66$  см), размера корня аорты

( $4,09 \pm 0,67$  против  $3,76 \pm 0,53$  см) и времени замедления раннедиастолического кровотока (DT –  $230,1 \pm 75,4$  против  $215,6 \pm 43,2$  мс), но статистически значимо ниже были уровни фракции выброса левого желудочка ( $49,8 \pm 11,3$  против  $62,3 \pm 5,9$  %), и отношения E/A трансмитрального кровотока ( $0,73 \pm 0,23$  против  $0,86 \pm 0,19$ ), все  $p < 0,05$ . Величины времени изоволюмического расслабления (IVRT) значимо между группами не различались. Перечисленные отличия отражают наличие в группе лиц с НАЖБП и СД 2 типа таких коморбидных сердечно-сосудистых нарушений, как дилатация и гипертрофия левого желудочка, а также его систолическая и диастолическая дисфункция, которые в свою очередь являются следствием сочетания имеющихся у многих таких больных ишемической и диабетической кардиомиопатии [127].

Отмеченные выше структурно-функциональные особенности, выявленные у лиц с НАЖБП и СД 2 типа при эхокардиографии, характеризуют процесс сердечно-сосудистого ремоделирования, присущего таким состояниям, как хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД 2 типа, метаболический синдром [90]. Представилось важным у этих больных наряду с кардиальным компонентом этого ремоделирования оценить и его сосудистый компонент, для чего по стандартным методикам выполняли ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, а также оценивали вазореактивность плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. В таблице 2.4 представлены данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.

По данным таблицы 2.4, больные с НАЖБП и СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами демонстрировали ряд статистически значимых отличий изучавшихся параметров ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, что свидетельствует о наличии у них отчетливо выраженного сосудистого ремоделирования с утолщением комплекса интима-медиа сосудистой стенки и увеличением скоростных параметров кровотока.

Таблица 2.4 – Данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных с НАЖБП и СД 2 типа, а также у здоровых лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

	Слева		Справа	
	НАЖБП и СД 2 типа (n=127)	Здоровые (n=30)	НАЖБП и СД 2 типа (n=127)	Здоровые (n=30)
ТКИМ ОСА, мм	1,24 ± 0,28 *	0,86± 0,18	1,30 ± 0,31*	0,86 ± 0,24
Vmax ОСА, см/с	74,3 ± 16,7 *	64,6 ± 15,2	75,6 ± 17,9 *	66,5 ± 16,6
Vmax ВСА, см/с	68,3 ± 14,5 *	57,8 ± 13,7	68,5 ± 14,9 *	57,9 ± 14,3
Vmin ВСА, см/с	26,3 ± 5,2	23,1 ± 4,7	26,1 ± 5,4	24,6 ± 5,3
ТАМАХ ВСА, см/с	43,2 ± 10,1 *	36,2 ± 11,7	42,8 ± 11,4 *	35,7 ± 10,3
ИР	0,76 ± 0,14 *	0,60 ± 0,12 *	0,73 ± 0,16 *	0,62 ± 0,14
ПИ	1,47 ± 0,37 *	1,13 ± 0,31	1,39± 0,43 *	1,14 ± 0,29

Примечания: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; Vmax – максимальная скорость кровотока; Vmin – минимальная скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ИР – индекс резистивности; ПИ – пульсативный индекс. \* - различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у больных с НАЖБП и СД 2 типа и у здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ .

Так, при НАЖБП с СД 2 типа достоверно выше, чем у здоровых лиц оказались средние величины толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (соответственно  $1,24 \pm 0,28 - 1,30 \pm 0,31$  против  $0,86 \pm 0,18 - 0,86 \pm 0,24$  мм), у них также были статистически значимо более высокими уровни максимальных скоростей кровотока в общей сонной артерии (соответственно  $74,3 \pm 16,7 - 75,6 \pm 17,9$  против  $64,6 \pm 15,2 - 66,5 \pm 16,6$  см/с), во внутренней сонной артерии (соответственно  $68,3 \pm 14,5 - 68,5 \pm 14,9$  против  $57,8 \pm 13,7 - 57,9 \pm 14,3$  см/с), средних по времени максимальных скоростей кровотока (соответственно  $43,2 \pm 10,1 - 42,8 \pm 11,4$  против  $36,2 \pm 11,7 - 35,7 \pm 10,3$  см/с), а также индекса резистивности (соответственно  $0,76 \pm 0,14 - 0,73 \pm 0,16$  против  $0,60 \pm 0,12 - 0,62 \pm 0,14$ ) и пульсативного индекса (соответственно  $1,47 \pm 0,37 - 1,39 \pm 0,43$  против  $1,13 \pm 0,31 - 1,14 \pm 0,29$ ), все  $p < 0,05$ .

Далее в таблице 2.5 показаны данные оценки вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Таблица 2.5 – Данные оценки вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных с НАЖБП с СД 2 типа и у здоровых лиц, М ± стандартное отклонение

	Лица с НАЖБП и СД 2 типа (n=127)		Здоровые лица (n=30)	
	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности	Диаметр плечевой артерии, мм	Индекс резистив- ности
Исходно	$4,18 \pm 0,54 *$	$0,89 \pm 0,12$	$4,65 \pm 0,67$	$0,81 \pm 0,14$
Проба с РГ, 15 секунд	$4,35 \pm 0,67 *$	$0,87 \pm 0,17 *$	$4,91 \pm 0,69\#$	$0,77 \pm 0,10$

Продолжение табл. 2.5

% изменений, 15 секунд	4,06 ± 0,87 *	- 2,24 ± 0,51 *	4,51 ± 1,89	- 6,11 ± 1,97
Проба с РГ, 90 секунд	4,39 ± 0,89 * #	0,85 ± 0,16 *	5,11 ± 0,65 # ##	0,67 ± 0,11 # ##
% изменений, 90 секунд	5,02 ± 0,98 * ##	- 4,49 ± 0,84 * ##	7,67 ± 2,74 ##	- 15,3 ± 4,76 ##

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; \* - различия соответствующих показателей между группами больных с НАЖБП с СД 2 типа и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ ; # - различия уровней соответствующего показателя в сравнении с исходным достоверны,  $p < 0,05$ ; ## - различия между соответствующими результатами пробы через 15 и 90 секунд достоверны,  $p < 0,05$

Изображение плечевой артерии анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут выполняли компрессию плечевой артерии – на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное систолическое АД на 40-50 мм рт.ст., при доплерографическом контроле окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра плечевой артерии и индекса резистивности. Результат теста определяли по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии.

Как показано в таблице 2.5, сравнение параметров реактивности плечевой артерии подтверждает наличие у больных с НАЖБП с СД 2 типа

особенностей, которые характеризуют сосудистое ремоделирование – в этой группе в сравнении со здоровыми лицами существенно меньше была выраженность реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Так, если у здоровых лиц в процессе выполнения этой пробы имело место существенное нарастание диаметра плечевой артерии (от исходного  $4,65 \pm 0,67$  мм к  $4,91 \pm 0,69$  мм через 15 секунд и далее к  $5,11 \pm 0,65$  мм к 90 секунде) с соответствующим снижением индекса резистивности (от исходного  $0,81 \pm 0,14$  к  $0,77 \pm 0,10$  через 15 секунд и далее к  $0,67 \pm 0,11$  к 90 секунде), то среди больных с НАЖБП с СД 2 типа в ходе пробы нарастание диаметра плечевой артерии (соответственно от исходного  $4,18 \pm 0,54$  мм к  $4,35 \pm 0,67$  мм через 15 секунд и далее к  $4,39 \pm 0,89$  мм к 90 секунде) и снижение индекса резистивности (соответственно от исходного  $0,89 \pm 0,12$  к  $0,87 \pm 0,17$  через 15 секунд и далее к  $0,85 \pm 0,16$  к 90 секунде) хотя также имели место, но были статистически значимо менее выраженными в сравнении с соответствующими показателями у здоровых, все  $p < 0,05$ .

Завершая изложение настоящей главы, суммируем его следующим образом. Обследованные группы лиц с НАЖБП с СД 2 типа, с НАЖБП без диабета и здоровых лиц существенно не различались в распределении по полу и возрасту, в каждой из них преобладали женщины и отчетливо доминировали лица в возрасте от 50 до 70 лет. Обе группы больных с НАЖБП (как с СД 2 типа, так и без диабета) в сравнении со здоровыми чаще имели ожирение (в т. ч. II ст, с индексом массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), чаще курили, а также имели более значительный стаж курения. Среди больных с НАЖБП с СД 2 типа 2/3 совершенно не употребляли спиртного, а у 1/3 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, АД, глюкозы крови, HbA<sub>1c</sub>, мочевой кислоты и креатинина. Примечательно, что значения всех этих показателей оказались выше в сравнении со здоровыми и у больных с НАЖБП даже без диабета.

При электрокардиографическом исследовании у больных с НАЖБП с СД 2 типа примерно в 1/4 случаев регистрировались разные варианты экстрасистолии, в 1/5 – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, в 1/2 – гипертрофия левого желудочка, и более чем в 1/3 – признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда. Данные эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и оценки вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией позволяют говорить о наличии у больных с НАЖБП с СД 2 типа отчетливых и разнообразных проявлений сердечно-сосудистого ремоделирования.

### ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ НАЖБП И СД 2 ТИПА

### 3.1 Эпидемиологические особенности больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – весьма распространенное заболевание, нередко с запоздалой диагностикой в широкой врачебной практике, что связывают с зачастую малосимптомным или бессимптомным течением на начальных этапах развития, неспецифичным характером лабораторных сдвигов и низкой врачебной настороженностью. В полной мере это касается и лиц с сочетанием НАЖБП и сахарного диабета (СД) 2 типа. Эти состояния часто сосуществуют и оказывают друг на друга комплексное негативное патофизиологическое, клиническое и прогностическое воздействие.

В настоящей главе будут представлены клинические особенности НАЖБП при СД 2 типа, а также некоторые лабораторные и инструментальные характеристики этих больных.

В таблице 3.1 представлены жалобы, анамнез и объективные данные больных с НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с контрольной группой лиц с НАЖБП без диабета.

Как видно из этой таблицы, среди больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа 54,3% не имели жалоб, которые могли бы быть связаны с заболеванием печени; у 40,9% присутствовали общая слабость и утомляемость, у 18,9% тяжесть и дискомфорт в правом подреберье, у 8,7% горечь и сухость во рту. У этих лиц в сравнении с больными контрольной группы с НАЖБП без диабета доля тех, у кого эти жалобы имелись, оказалась статистически значимо выше, а доля больных без перечисленных жалоб – достоверно ниже (все  $p < 0,05$ ).

Таблица 3.1 - Жалобы, анамнез и объективные данные больных с НАЖБП с наличием и отсутствием СД 2 типа, абсолютное количество (% от общего количества больных)

Показатели	Наличие СД 2 типа	
	Есть (n = 127)	Нет (n = 30)
Жалобы:		
• Общая слабость, утомляемость	52 (40,9) *	6 (20,0)
• Тяжесть и дискомфорт в правом подреберье	24 (18,9) *	3 (10,0)
• Горечь, сухость во рту	11 (8,7) *	1 (3,3)
• Отсутствие перечисленных выше жалоб	69 (54,3) *	24 (80,0)
Анамнез:		
• Избыточная масса тела или ожирение	98 (77,2) *	27 (90,0)
• Малоподвижный образ жизни	89 (70,1)	23 (76,7)
• Курение	41 (32,3) *	5 (16,6)
• Хроническая обструктивная болезнь легких	34 (26,8) *	5 (16,6)
• Гипотиреоз	26 (20,5) *	3 (10,0)
• Синдром склерокистозных яичников (для женщин) **	15 (19,7)	2 (11,1)
• Перенесенный COVID-19 в течение последних 2 лет	58 (45,6) *	6 (20,0)
• Повышение АЛТ и/или стеатоз печени по данным УЗИ в течение > 3 лет	81 (63,7) *	11 (36,6)
• Ожирение у родственников 1 степени родства	71 (55,9) *	9 (30,0)
• СД 2 типа у родственников 1 степени родства	41 (32,2) *	4 (13,3)
Данные объективного исследования:		
• Иктеричность / субиктеричность склер	19 (14,9) *	2 (6,7)
• Умеренная гепатомегалия	79 (62,2) *	11 (36,7)

Примечания: \* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - для 76 женщин с НАЖБП и СД 2 типа и 18 женщин с НАЖБП без диабета.

Избыточная масса тела присутствовала у 40 (31,5%), ожирение – у 58 (45,7%) лиц с НАЖБП и СД 2 типа. В совокупности доля больных с избыточной массой тела или с ожирением (77,2%) среди этих лиц оказалась ниже, чем среди больных с НАЖБП без диабета (90,0%),  $p < 0,05$ .

Значимых отличий долей больных с малоподвижным образом жизни, а также с синдромом склерокистозных яичников (среди женщин) между основной и контрольной группой отмечено не было,  $p > 0,05$ . В то же время, среди больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа в сравнении с лицами с НАЖБП без диабета статистически значимо выше оказались доли тех, кто курил (32,3 против 16,6%), имел хроническое обструктивное заболевание легких (26,8 против 16,6%), гипотиреоз (20,5 против 10,0%), перенесенную инфекцию COVID-19 в течение последних 2 лет (45,5 против 20,0%); среди них также выше была доля больных с давностью лабораторных и/или инструментальных проявлений НАЖБП  $> 3$  лет (63,7 против 36,6%), а также лиц с наличием ожирения у родственников 1 степени родства (55,9 против 30,0%) и СД 2 типа у родственников 1 степени родства (32,2% против 13,3%), все  $p < 0,05$ .

Обращает на себя внимание и то, что среди больных с НАЖБП и СД 2 типа достоверно более высокими, чем у лиц с НАЖБП без диабета оказались доли лиц с иктеричностью / субиктеричностью склер (14,9 против 6,7%) и особенно с умеренной гепатомегалией (62,2 против 36,7%), все  $p < 0,05$ .

### **3.2 Особенности лабораторных показателей у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

Далее рассмотрим значения лабораторных показателей функции печени и эмпирических лабораторных индексов вероятности печеночного фиброза у больных с НАЖБП и СД 2 типа на момент первого обследования в клинике. В целом, повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) ( $\geq 45$  Ед/л для мужчин и  $\geq 34$  Ед/л для женщин) имели место у 72 (56,7%) этих больных, повышенные уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) ( $\geq 37$

Ед/л для мужчин и  $\geq 30$  Ед/л для женщин) – у 49 (38,6%), щелочной фосфатазы ( $> 147$  Ед/л) – у 18 (14,2%), гамма-глутамилтранспептидазы ( $> 71$  Ед/л для мужчин и  $> 42$  Ед/л для женщин) – у 52 (40,9%), общего билирубина ( $> 17,1$  мкмоль/л) – у 39 (30,7%), прямого билирубина ( $> 3,5$  мкмоль/л) – у 79 (62,2%). Во всех случаях повышения уровней перечисленных показателей степень этого повышения была умеренной и не превосходила значений двух верхних границ нормы для соответствующих параметров.

Величины отношения АСТ / АЛТ  $> 1$  имели место в 43 (33,9%) наблюдениях, индекса APRI  $\geq 0.5$  – в 92 (72,4%), индекса FIB-4  $> 1,30$  – в 104 (81,9%) и  $\geq 2,67$  – в 24 (18,9%), индекса NFS  $> 0,676$  – в 49 (38,6%). При анализе лабораторных параметров и индексов было отмечено, что эти показатели имели отчетливую связь с уровнями HbA<sub>1c</sub> и со значениями индекса HOMA-IR, что продемонстрировано в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Лабораторные показатели функции печени и индексов вероятности печеночного фиброза у больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа на момент первого обследования, медиана [1 и 3 квартили]

Показатели	HbA <sub>1c</sub> , %		HOMA-IR	
	$\leq 8$ (n = 41)	$> 8$ (n = 86)	$\leq 4$ (n = 31)	$> 4$ (n = 96)
АЛТ, Ед/л	32,1 [22,7; 53,1]	36,2 [27,6; 74,3] *	31,8 [22,4; 52,3]	35,7 [25,9; 68,9] *
АСТ, Ед/л	29,2 [23,0; 35,3]	33,3 [25,2; 42,4]	27,9 [22,2; 33,5]	32,5 [24,9; 41,2] *
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59,6 [48,9; 122,5]	65,1 [52,3; 141,2]	61,9 [45,2; 130,4]	63,8 [51,6; 139,2]
ГГТ, Ед/л	35,2 [19,8; 51,7]	43,4 [25,7; 65,8] *	33,1 [18,4; 50,6]	41,2 [24,3; 63,4] *
Билирубин общий, мкмоль/л	14,6 [9,8; 20,4]	15,8 [9,6; 24,2]	14,9 [10,1; 19,2]	15,4 [10,3; 23,6]

Продолжение табл. 3.2

Билирубин прямой, мкмоль/л	8,4 [3,2; 13,8]	8,6 [3,8; 15,1]	8,3 [3,6; 12,4]	8,5 [3,8; 14,2]
АСТ / АЛТ	0,89 [0,74; 1,03]	0,92 [0,76; 1,09]	0,88 [0,72; 1,03]	0,91 [0,75; 1,08]
APRI	0,417 [0,215; 0,682]	0,615 [0,252; 0,916] *	0,359 [0,206; 0,651]	0,608 [0,269; 0,904] *
FIB-4	1,79 [0,84; 2,26]	2,20 [1,29; 2,97] *	1,83 [0,97; 2,31]	2,15 [1,22; 2,83] *
NFS	0,534 [0,239; 0,596]	0,598 [0,254; 0,704] *	0,537 [0,245; 0,581]	0,588 [0,287; 0,726] *

Примечания: ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; \* - различия значений между уровнями показателя в группах с разными уровнями HbA<sub>1c</sub> и НОМА-IR достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, среди лиц с уровнями HbA<sub>1c</sub> > 8 % в сравнении с теми, у кого значения этого показателя были ниже, существенно более высокими оказались величины АЛТ (соответственно 36,2 [27,6; 74,3] против 32,1 [22,7; 53,1] Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (соответственно 43,4 [25,7; 65,8] против 35,2 [19,8; 51,7] Ед/л), а также индексов APRI (0,615 [0,252; 0,916] против 0,417 [0,215; 0,682]), FIB-4 (2,20 [1,29; 2,97] против 1,79 [0,84; 2,26]) и NFS (0,598 [0,254; 0,704] против 0,534 [0,239; 0,596]), все  $p < 0,05$ . Кроме того, среди больных с величинами индекса НОМА-IR > 4 в сравнении с лицами, имевшими уровни этого индекса  $\leq 4$ , достоверно выше оказались уровни АЛТ (35,7 [25,9; 68,9] против 31,8 [22,4; 52,3]), АСТ (32,5 [24,9; 41,2] против 27,9 [22,2; 33,5]), гамма-глутамилтранспептидазы (соответственно 41,2 [24,3; 63,4] против 33,1 [18,4; 50,6] Ед/л), а также индексов APRI (0,608 [0,269; 0,904] против 0,359 [0,206 ; 0,651]), FIB-4 (2,15 [1,22; 2,83] против 1,83 [0,97; 2,31]) и NFS (0,588 [0,287;

0,726] против 0,537 [0,245 ; 0,581]), также все  $p < 0,05$ . Различий в уровнях щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, а также в отношении АСТ / АЛТ в зависимости от значений  $HbA_{1C}$  и индекса НОМА-IR выявлено не было,  $p > 0,05$ .

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. Уровни общего холестерина  $> 6,0$  ммоль/л имели место у 78 (61,4%) больных, холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 4,8$  ммоль/л для мужчин и  $> 4,5$  ммоль/л для женщин – у 94 (74,0%), триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л – у 102 (80,3%), аполипопротеина А1  $< 1,08$  мг/мл для мужчин и  $< 1,04$  мг/мл для женщин – у 73 (57,4%), аполипопротеина В  $> 1,33$  мг/мл – у 83 (65,4%), липопротеина (а)  $> 180$  мкг/мл – у 57 (44,9%). Отмечена зависимость значений липидных параметров от уровней АЛТ и от значений индекса NFS, что показано в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - 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)	$\leq 0,676$ (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] *

Продолжение табл. 3.3

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,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, среди больных с повышенными уровнями АЛТ в сравнении с теми, у кого они были в пределах нормальных значений, статистически значимо более высокими оказались концентрации общего холестерина (соответственно 6,92 [5,84; 8,43] против 6,61 [5,19; 7,81] ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (4,69 [3,56; 6,07] против 4,18 [3,17; 5,73] ммоль/л), триглицеридов (1,98 [1,51; 2,74] против 1,63 [1,39; 2,37] ммоль/л), липопротеина (а) (187,6 [96,2; 397,6] против 122,0 [52,7; 296,3] мкг/мл) и значимо ниже – уровни аполипопротеина А1 (1,23 [0,82; 1,64] против 1,41 [1,07; 1,95] мг/мл), все  $p < 0,05$ . Также среди лиц со значениями индекса NFS  $> 0,676$  в сравнении с менее высокими его уровнями достоверно выше были величины общего холестерина (соответственно 7,29 [5,88; 8,64] против 6,49 [5,23; 7,71] ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (4,75 [3,49; 6,11] против 4,23 [3,20; 5,68] ммоль/л), триглицеридов (2,14 [1,56; 2,86] против 1,68 [1,41; 2,64] ммоль/л), липопротеина (а) (193,5 [94,8; 389,5] против 137,7 [64,9; 317,5] мкг/мл) и отчетливо ниже величины аполипопротеина А1 (1,12 [0,74; 1,57] против 1,47 [0,98; 1,91] мг/мл), все  $p < 0,05$ . Концентрации аполипопротеина В значимо не отличались при разных значениях АЛТ и индекса NFS, все  $p > 0,05$ .

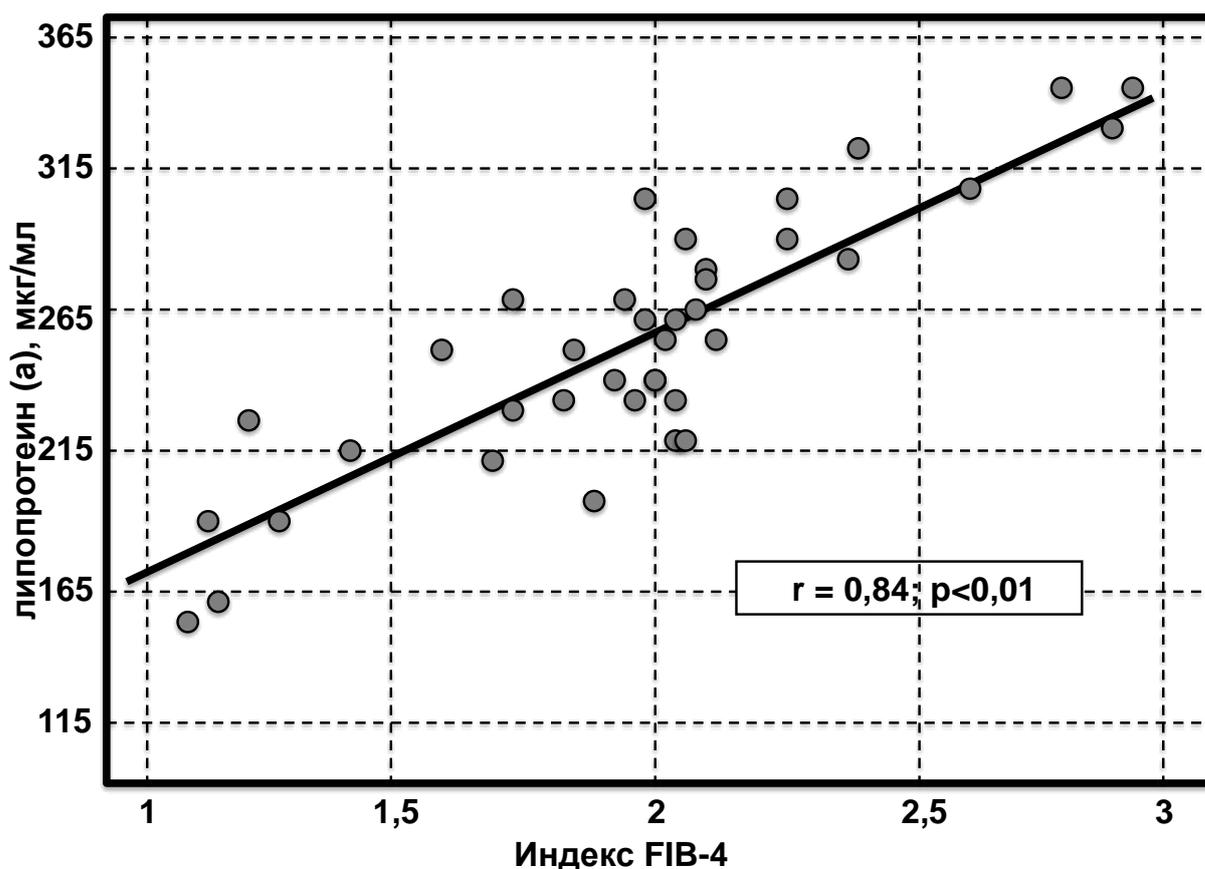


Рисунок 3.1 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между концентрацией липопротеина (а) и индексом FIB-4 в подгруппе женщин с НАЖБП и СД 2 типа в возрасте 50-60 лет с уровнем  $HbA_{1c} > 8\%$

Связи между параметрами липидного профиля, с одной стороны, и уровнями печеночных ферментов и лабораторных индексов вероятности печеночного фиброза, с другой стороны, также были оценены с использованием линейного регрессионного анализа.

Если в целом по группе больных с НАЖБП и СД 2 типа такие связи либо не были статистически значимыми, либо демонстрировали слабую степень связи, то в более гомогенных подгруппах (с унификацией больных по полу, возрасту, уровням  $HbA_{1c}$  и давности диабета) были выявлены связи от умеренной до тесной степени ( $r$  в пределах от 0,3 до 0,9) между значениями АЛТ, индексами APRI, FIB-4 и NFS, с одной стороны, и

содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеина А1 и липопротеина (а), с другой стороны, все  $p < 0,05$ .

На рисунке 3.1 показаны результаты линейного регрессионного анализа связи между уровнями липопротеина (а) и индексом FIB-4 в подгруппе женщин в возрасте 50-60 лет с уровнем  $Hb\Phi_{1c} > 8\%$  ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ).

Вопросы связи развития НАЖБП как в целом, так и при СД 2 типа, в частности, с процессами хронического воспаления и избыточного коллагенообразования, а также с уровнями соответствующих провоспалительных и профибротических биомаркеров заслуживают дальнейшего исследования.

В таблице 3.4 показаны концентрации некоторых из этих биомаркеров в разных группах обследованных лиц. Как видно из этой таблицы, лица с НАЖБП без диабета в сравнении со здоровыми имели достоверно более высокие средние уровни TNF- $\alpha$ , интерлейкина-6 и альдостерона крови (все  $p < 0,05$ ), в то время как концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и сосудистого эндотелиального фактора роста у них хотя также были выше, но различия в сравнении со здоровыми уровня статистической значимости не достигли.

Таблица 3.4 - Уровни изученных биомаркеров у обследованных лиц (M  $\pm$  стандартное отклонение)

Группы обследованных, n	вч-СРБ, МЕ/л	TNF- $\alpha$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	Альдостерон, пг/мл	VEGF, МЕ/мл
Здоровые, n = 20	2,35 $\pm$ 0,73	4,54 $\pm$ 0,91	4,12 $\pm$ 1,08	42,3 $\pm$ 7,4	268,3 $\pm$ 117,2
НАЖБП без диабета, n = 20	2,78 $\pm$ 0,81	5,73 $\pm$ 1,19 *	4,93 $\pm$ 0,97 *	51,7 $\pm$ 9,4 *	313,4 $\pm$ 69,1

Продолжение табл. 3.4

НАЖБП с СД 2 типа: всего, n = 84	4,83 ± 1,03 * **	6,59 ± 1,24 * **	6,74 ± 1,17 * **	66,2 ± 11,3 * **	398,9 ± 74,7 * **
НАЖБП с СД 2 типа: NFS > 0,676, n = 37	5,71 ± 0,84 ←	7,63 ± 0,97 ←	8,13 ± 0,93 ←	79,1 ± 9,8 ←	437,2 ± 85,6 ←
НАЖБП с СД 2 типа: NFS ≤ 0,676, n = 47	4,14 ± 0,82 ←	5,78 ± 1,09 ←	5,64 ± 0,89 ←	56,0 ± 10,6 ←	369,1 ± 68,5 ←

Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; IL-6 – интерлейкин-6; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; \* – различия в сравнении с группой здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия в сравнении с группой лиц с НАЖБП без диабета достоверны,  $p < 0,05$ ; стрелки различия между группами лиц с НАЖБП и СД 2 типа при разных значениях индекса NFS достоверны,  $p < 0,05$

Больные с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа демонстрировали еще более высокие уровни всех изученных параметров, 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- $\alpha$  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  $p < 0,05$ . Примечательно, что 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, все  $p < 0,05$ , таблица 3.4.

При проведении линейного регрессионного анализа в относительно гомогенных по полу и уровням HbA<sub>1c</sub> подгруппах больных с НАЖБП и СД 2 типа выявлялись статистически значимые связи между уровнями TNF- $\alpha$  и индексом APRI ( $r = 0,65 - 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), альдостерона и индексом NFS ( $r = 0,68 - 0,81$ ,  $p < 0,05$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста и индексом NFS ( $r = 0,75 - 0,80$ ,  $p < 0,05$ ).

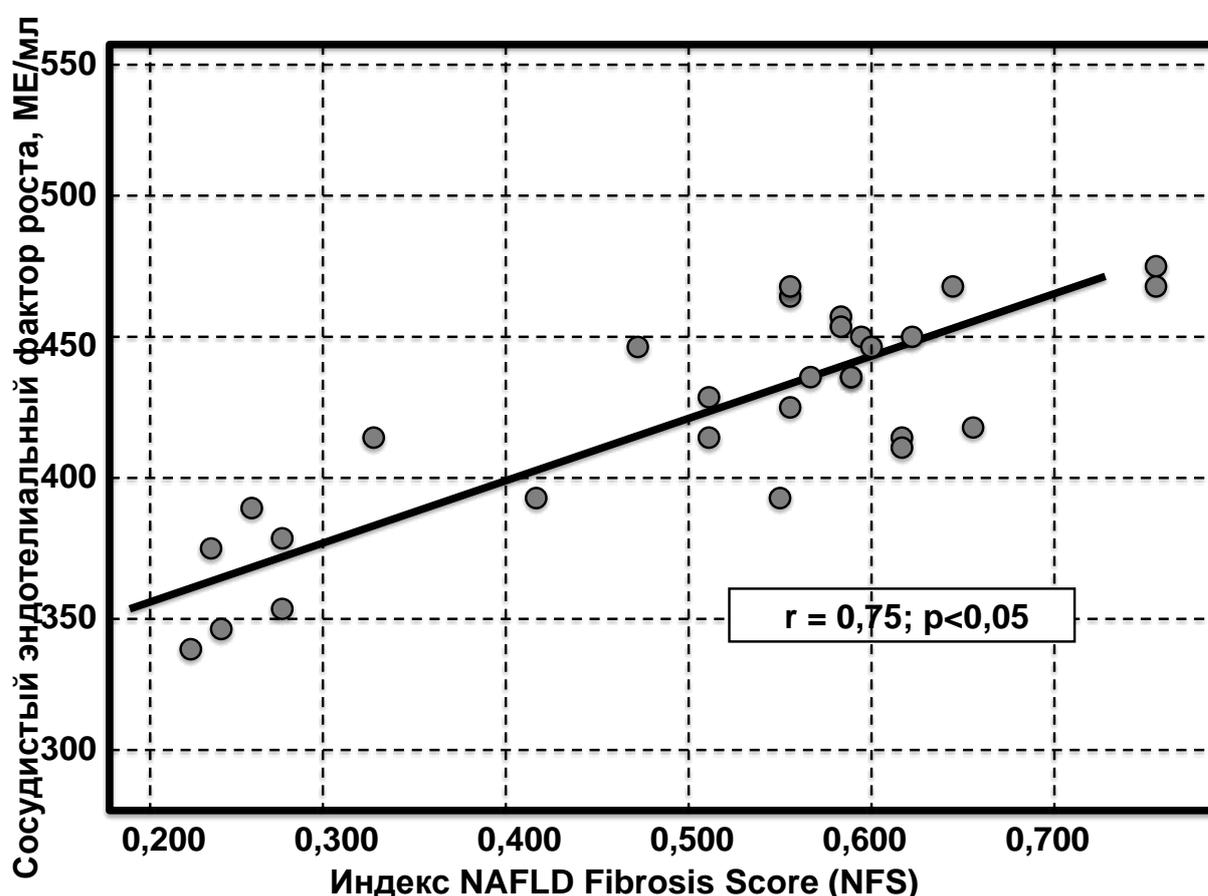


Рисунок 3.2 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между уровнями сосудистого эндотелиального фактора роста и индексом NFS в подгруппе женщин с НАЖБП и СД 2 типа с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $> 8\%$

Рисунок 3.2 иллюстрирует связь между концентрациями сосудистого эндотелиального фактора роста и значениями индекса NFS среди женщин с HbA<sub>1c</sub>  $> 8\%$  ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.3 Особенности инструментальных исследований неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

УЗИ печени представляет распространенный и удобный метод выявления и оценки степени выраженности стеатоза печени. В настоящем исследовании с этой целью использовали валидизированный в ряде работ и считающийся достаточно надежным ультразвуковой индекс US-FLI, основывающийся на сравнении степени выраженности эхоконтрастирования печени и почек, оценке ослабления ультразвукового сигнала, плохой визуализации сосудов, стенки желчного пузыря и диафрагмы, а также установления наличия в паренхиме печени областей с накоплением жира. Уровни этого индекса, превышающие 2, использовались в настоящей работе как один из критериев диагностики НАЖБП. В таблице 3.5 представлены средние значения этого индекса у обследованных лиц.

Таблица 3.5 - Значения индекса US-FLI у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Группы обследованных	Количество	Индекс US-FLI
Здоровые	20	1,35 ± 0,24
НАЖБП без СД	20	2,89 ± 0,37 *
НАЖБП с СД 2 типа всего	127	4,03 ± 0,54 **
<ul style="list-style-type: none"> <li>• В т. ч. <math>HbA_{1c} \leq 8\%</math></li> <li>• <math>HbA_{1c} &gt; 8\%</math></li> </ul>	41 86	3,21 ± 0,43 4,42 ± 0,62
Давность диабета, лет:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 8</li> <li>• &gt; 8</li> </ul>	51 76	3,33 ± 0,47 4,51 ± 0,44
<ul style="list-style-type: none"> <li>• НОМА-IR ≤ 4</li> <li>• НОМА-IR &gt; 4</li> </ul>	31 96	3,22 ± 0,31 4,29 ± 0,43
<ul style="list-style-type: none"> <li>• НОМА-B &lt; 60</li> <li>• НОМА-B ≥ 60</li> </ul>	57 70	4,13 ± 0,42 3,91 ± 0,53

Продолжение табл. 3.5

• NFS $\leq 0,676$	78	3,67 $\pm$ 0,39
• NFS $> 0,676$	49	4,59 $\pm$ 0,57
• Альдостерон $\leq 60$ пг/мл	31	3,65 $\pm$ 0,34
• Альдостерон $> 60$ пг/мл	53	4,23 $\pm$ 0,45
• Интерлейкин-6 $\leq 7,5$ пг/мл	35	4,06 $\pm$ 0,42
• Интерлейкин-6 $> 7,5$ пг/мл	49	4,13 $\pm$ 0,55

Примечания: \*- различия в сравнении с группой здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия в сравнении с группой лиц с НАЖБП без диабета достоверны,  $p < 0,05$ ; стрелки различия между указанными подгруппами лиц с НАЖБП и СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$

Как видно из этой таблицы, средние значения данного показателя в группах лиц с НАЖБП как с СД 2 типа, так и с НАЖБП без диабета отчетливо превосходили таковые у здоровых лиц,  $p < 0,05$ . Важно, что уровни индекса US-FLI у больных с НАЖБП и СД 2 типа при этом были также выше соответствующих в группе НАЖБП без диабета (соответственно  $4,03 \pm 0,54$  против  $2,89 \pm 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Здесь же отметим, что доля больных с уровнями этого индекса  $\geq 3,0$  также оказалась значительно выше у больных с НАЖБП и СД 2 типа в сравнении с лицами с НАЖБП без диабета (114 человек – 89,7% против 11 человек – 55,0%,  $p < 0,05$ ).

Уровни индекса US-FLI демонстрировали существенную связь с клинико-лабораторными особенностями больных с НАЖБП (Таблица 3.5). Так, средние его значения оказались достоверно более высокими у лиц с величинами  $HbA_{1c} > 8\%$  в сравнении с его меньшими показателями (соответственно  $4,42 \pm 0,62$  против  $3,21 \pm 0,43$ ), при давности диабета  $> 8$  лет в сравнении с его меньшей продолжительностью ( $4,51 \pm 0,44$  против  $3,33 \pm 0,47$ ), при уровнях индекса НОМА-IR  $> 4$  в сравнении с его меньшей величиной ( $4,29 \pm 0,43$  против  $3,22 \pm 0,31$ ), при значениях индекса

NFS > 0,676 в сравнении с  $\leq 0,676$  ( $4,59 \pm 0,57$  против  $3,67 \pm 0,39$ ), а также при концентрациях альдостерона крови  $\geq 60$  пг/мл в сравнении с его меньшими уровнями ( $4,23 \pm 0,45$  против  $3,65 \pm 0,34$ ), все  $p < 0,05$ . Средние уровни индекса US-FLI существенно не отличались при разных значениях индекса HOMA-B, разных уровнях интерлейкина-6 и других изучавшихся биомаркеров,  $p > 0,05$ . По данным линейного регрессионного анализа, величины индекса US-FLI демонстрировали статистически значимые связи с уровнями индексов HOMA-IR, NFS, а также концентрациями альдостерона крови ( $r = 0,48 - 0,79$ ; все  $p < 0,05$ ).

Достаточно востребованным, хотя и менее доступным методом при НАЖБП является двухмерная ультразвуковая транзистентная эластометрия печени, позволяющая определять наличие и степень выраженности ее фибротической трансформации. Этот метод основывается на ультразвуковой оценке упругости и жесткости ткани при воздействии кратковременной механической вибрации, распространяющейся в ней в виде поперечной (сдвиговой) волны. Результаты показаны в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Данные двухмерной ультразвуковой транзистентной эластометрии у обследованных лиц. Медиана [1 и 3 квартили]; для стадий F2 и 3 – абсолютное число больных (% от их количества в группе)

Группы обследованных	Количество	Эластометрия	
		Жесткость ткани печени, кПа	Стадии F – 2 и 3
Здоровые	20	3,2 [1,6; 5,2]	0
НАЖБП без СД	20	5,6 [2,7; 7,9] *	4 (20%)
НАЖБП с СД 2 типа всего	69	8,5 [3,1; 12,3] **	47 (68,1%) *
• В т. ч. $HbA_{1c} \leq 8\%$	23	7,7[3,0; 10,4]	12 (52,2%)
• $HbA_{1c} > 8\%$	46	8,9[3,6; 12,9]	35 (76,1%)

Продолжение табл. 3.6

Давность диабета, лет:			
• $\leq 8$	27	7,6[3,1; 10,9]	13 (48,1%)
• $> 8$	42	9,1[3,8; 12,8]	34 (80,9%)
• НОМА-IR $\leq 4$	24	7,8[3,0; 11,1]	9 (37,5%)
• НОМА-IR $> 4$	45	8,7 [3,6; 12,6]	38 (84,4%)
• НОМА-B $< 60$	29	8,6 [3,3; 12,6]	20 (68,9%)
• НОМА-B $\geq 60$	40	8,4 [3,0; 12,1]	27 (67,5%)
• NFS $\leq 0,676$	46	8,1[3,3; 11,3]	28 (60,8%)
• NFS $> 0,676$	23	9,2 [3,6; 12,8]	19 (82,6%)
• Альдостерон $\leq 60$ пг/мл	25	7,6 [3,2; 10,7]	12 (48,0%)
• Альдостерон $> 60$ пг/мл	44	9,0[3,9; 12,8]	35 (79,5%)
• Интерлейкин-6 $\leq 7,5$ пг/мл	33	8,4 [2,1; 4,2]	22 (66,6%)
• Интерлейкин-6 $> 7,5$ пг/мл	36	8,6 [2,1; 4,2]	25 (69,4%)

Примечания: \* – различия в сравнении с группой здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия в сравнении с группой лиц с НАЖБП без диабета достоверны,  $p < 0,05$ ; стрелки различия между указанными подгруппами лиц с НАЖБП и СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, результаты транзиентной эластометрии достоверно различались между группами больных с НАЖБП с СД 2 типа, НАЖБП без диабета, а также здоровых лиц; при этом в пределах группы НАЖБП с СД 2 типа в свою очередь имелись отчетливые различия обсуждаемых показателей в зависимости от компенсации диабета, его давности, выраженности инсулинорезистентности, а также от уровней индексов NFS и альдостерона крови.

Так, среди лиц с НАЖБП с СД 2 типа значения показателя жесткости ткани печени (8,5 [3,1; 12,3] кПа) существенно превосходили таковые не только в группе здоровых (3,2 [1,6; 5,2] кПа), но и среди больных с НАЖБП

без диабета (5,6 [2,7; 7,9] кПа), все  $p < 0,05$ . В группе НАЖБП с СД 2 типа жесткость ткани печени существенно не различалась при разных значениях индекса НОМА-В, а также интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$  и сосудистого эндотелиального фактора роста, все  $p > 0,05$ . В то же время (Таблица 3.6), жесткость ткани печени оказалась статистически значимо выше у лиц с величинами  $HbA_{1c} > 8\%$  в сравнении с его меньшими показателями (соответственно 9,1 [3,8; 12,8] против 7,7 [3,0; 10,4] кПа), при давности диабета  $> 8$  лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (9,1 [3,8; 12,8] против 7,6 [3,1; 10,9] кПа), при уровнях индекса НОМА-IR  $> 4$  в сравнении с его меньшей величиной (8,7 [3,6; 12,6] против 7,8 [3,0; 11,1] кПа), при значениях индекса NFS  $> 0,676$  в сравнении с  $\leq 0,676$  (9,2 [3,6; 12,8] против 8,1 [3,3; 11,3] кПа), все  $p < 0,05$ . Жесткость ткани печени также оказалась выше при концентрациях альдостерона крови  $\geq 60$  пг/мл в сравнении с его меньшими уровнями (9,0 [3,9; 12,8] против 7,6 [3,2; 10,7] кПа),  $p < 0,05$ .

При анализе долей лиц со стадиями F2 – F3 фиброза печени, по данным ее транзиентной эластометрии, между обследованными группами также отмечались значимые различия (Таблица 3.6). Так, среди здоровых лиц, как и ожидалось, подобных нарушений не было выявлено ни в одном из случаев, среди больных с НАЖБП без диабета они присутствовали в 20,0% случаев, а у больных с НАЖБП и СД 2 типа – в 68,1% наблюдений ( $p < 0,05$ ). Доли лиц со стадиями F2 – F3 фиброза печени оказались также статистически значимо выше среди больных с декомпенсацией СД 2 типа в сравнении с его компенсацией (76,1 против 52,2%), при большей его давности в сравнении с меньшей (80,9 против 48,1%), при более значительной выраженности инсулинорезистентности в сравнении с меньшей ее выраженностью (84,4 против 37,5%), при более высоких значениях индекса NFS в сравнении с менее высокими (82,6 против 60,8%), при более высоких концентрациях альдостерона крови в сравнении с меньшими его уровнями (79,5 против 48,0%), все  $p < 0,05$ .

Проведенный линейный регрессионный анализ также подтвердил наличие отчетливых связей между жесткостью ткани печени и такими параметрами, как  $HbA_{1c}$ , индексы НОМА-IR, NFS, уровни альдостерона крови ( $r = 0,56 - 0,84$ ; все  $p < 0,05$ ).

Определенную роль в диагностике стеатоза печени и установлении степени его выраженности среди неинвазивных методов исследования отводят компьютерной томографии. В настоящей работе этот метод использован у 72 больных с НАЖБП и СД 2 типа, результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Результаты компьютерной томографии печени у больных с НАЖБП и СД 2 типа абсолютное число больных (% от их количества в группе)

Показатели	Группы больных с НАЖБП и СД 2 типа		
	Всего, n = 72	NFS > 0,676, n = 33	NFS ≤ 0,676, n = 39
Увеличение размера печени	51 (70,8)	23 (69,7)	28 (71,8)
Неоднородность структуры печени	21 (29,2)	11 (33,3)	10 (25,6)
Плотность печени < 40 Нц	46 (63,9)	27 (81,8) *	19 (48,7)
Отношение плотности печени к плотности селезенки < 1,0	67 (93,1)	33 (100,0) *	34 (87,1)
Плотность печени ниже плотности селезенки:			
• на 11 – 20 Нц	38 (52,8)	15 (45,5) *	23 (58,9)
• на > 20 Нц	19 (26,4)	13 (39,3) *	6 (15,4)

Примечание. \* - различия между подгруппами лиц с НАЖБП и СД 2 типа при разных уровнях индекса NFS достоверны,  $p < 0,05$

Как видно из этой таблицы, в целом среди больных с НАЖБП и СД 2 типа по данным компьютерной томографии умеренное увеличение размеров печени имело место в 70,8% наблюдений, неоднородность ее структуры – в 29,2%.

Стандартные компьютерно-томографические признаки стеатоза печени имелись в подавляющем большинстве случаев, включая снижение отношения плотности печени к плотности селезенки  $< 1,0$  – в 93,1%, абсолютная величина плотности печени  $< 40$  Нц – в 63,9%, разница в плотности печени и селезенки была  $> 10$  Нц в 57 (79,2%) случаях, в том числе она составляла от 11 до 20 Нц в 52,8% и  $> 20$  Нц (выраженный стеатоз) – в 26,3%.

Представилось важным сравнить данные компьютерной томографии и данные неинвазивного эмпирического клинико-лабораторного индекса NFS (Таблица 3.7).

Между подгруппами с разными уровнями этого индекса не отмечено различий долей лиц с увеличением размеров печени и с неоднородностью ее структуры,  $p > 0,05$ .

В то же время, у лиц с уровнями индекса NFS  $> 0,676$  существенно выше, чем у больных с меньшим его значением, были доли лиц с плотностью печени  $< 40$  Нц (соответственно 81,8 против 48,7%), с отношением плотности печени к плотности селезенки  $< 1,0$  (100,0 против 87,1%), с разницей между плотностью печени и плотностью селезенки  $> 20$  Нц (39,3 против 15,4%), все  $p < 0,05$ .

При проведении линейного регрессионного анализа отмечено наличие достоверной отрицательной связи между отношением плотности печени к плотности селезенки, с одной стороны, и индексами NFS, US-FLI и жесткостью ткани печени по данным транзиентной эластометрии, с другой стороны ( $r = -0,43 - -0,72$ , все  $p < 0,05$ ).

Рисунок 3.3 иллюстрирует выраженное снижение плотности печени в сравнении с плотностью селезенки у больного с НАЖБП при СД 2 типа, по данным компьютерной томографии.



Рисунок 3.3 - На аксиальной компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением у больного М., 54 года, определяется выраженное увеличение размеров и диффузное снижение плотности печени (34 HU) по сравнению с плотностью селезенки (49 HU), соотношение – 0.69

### **3.4 Особенности гистологической картины неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП в мире является биопсия печени с ее гистологическим исследованием; применение этого метода в широкой практике в силу различных причин достаточно ограничено. В настоящей работе пункционная биопсия печени выполнена у 12 больных с НАЖБП и СД 2 типа, во всех случаях показаниями к ее проведению

выступала необходимость в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями печени. Обобщенные данные гистологического исследования печени у этих больных представлены на Рисунке 3.3.

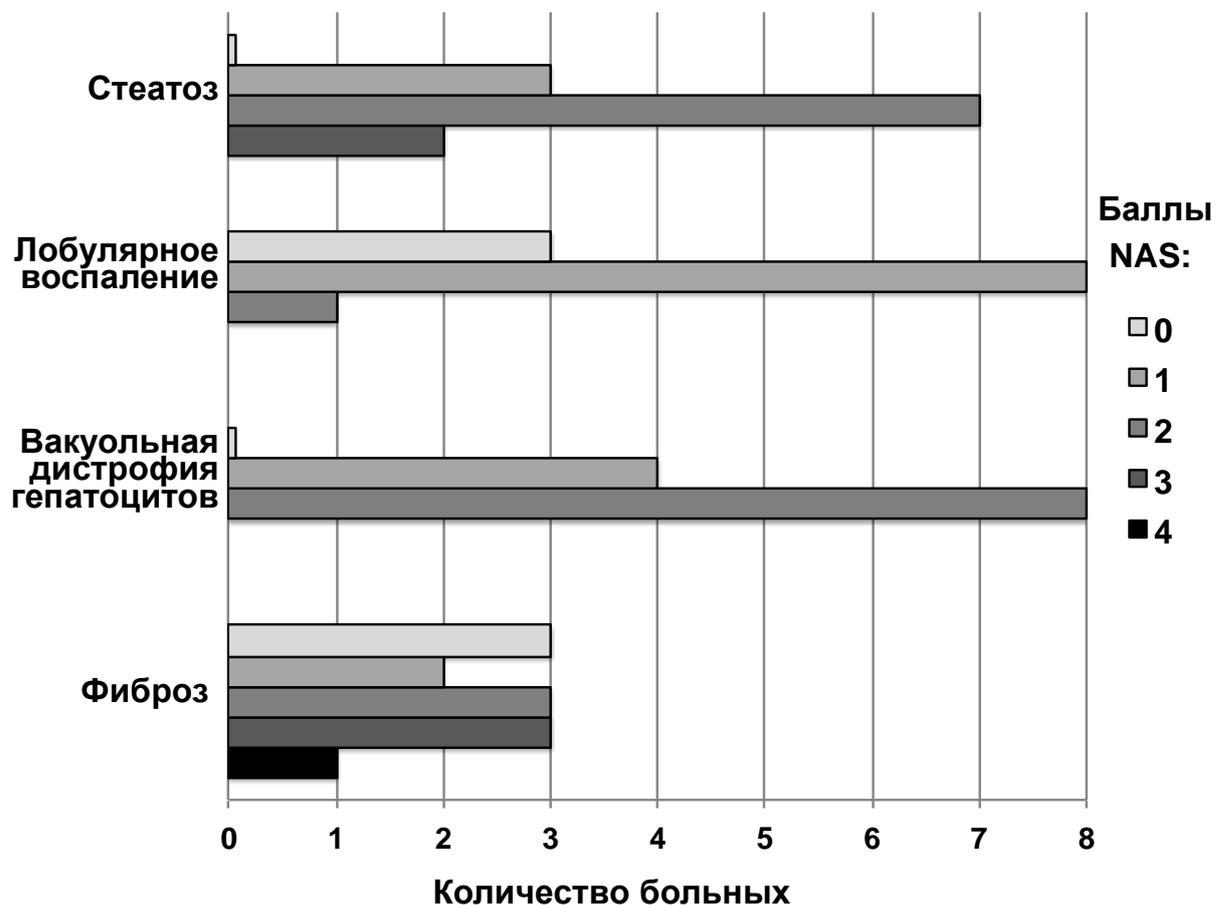


Рисунок 3.4 - Выраженность гистологических особенностей НАЖБП у обследованных больных (баллы NAS)

Как видно из этого рисунка, среди обследованных больных случаев с минимальной выраженностью стеатоза не было; небольшая его выраженность (5-33%) имела место в 3 наблюдениях, умеренная (34-66%) – в 7, выраженная (> 66%) – в 2. Лобулярное воспаление отсутствовало у 3 больных, оно было небольшим (1 фокус в пределах 1 долики) у 8 и умеренным (2-4 таких фокуса) у 1. Вакуольная дистрофия гепатоцитов была у всех больных, небольшая по степени выраженности в 4 случаях и умеренная – в 8. Фибротические изменения структур печени отсутствовали в 3 случаях, перисинусоидальный или перитубулярный фиброз был в 2

случаях, комбинация перисинусоидального и периваскулярного фиброза – в 3 случаях, формирование фиброзных септ – также в 3 случаях и цирроз – в 1.

В соответствии с баллами NAS, по этой шкале по 3 балла имели 3 человека, по 5 баллов – также 3 человека, по 6 баллов - 3, по 8, 9 и 11 баллов – по 1 человеку. Таким образом, от 3 до 6 баллов NAS включительно имели 9 больных, у остальных 3 количество баллов по этой шкале было более высоким, что указывало на значительную выраженность стеатоза и фиброза печени. Примечательно, что все больные с баллами  $> 6$  имели соотношение АСТ / АЛТ  $> 1$ , а также значения индексов HOMA-IR  $> 4$ , NFS  $> 0,676$ , US-FI  $> 4,5$  и уровни жесткости ткани печени по данным транзисентной эластометрии  $> 8,9$  кПа.

На рисунках 3.5 и 3.6 показаны примеры гистологических особенностей печени у больных с НАЖБП и СД 2 типа.

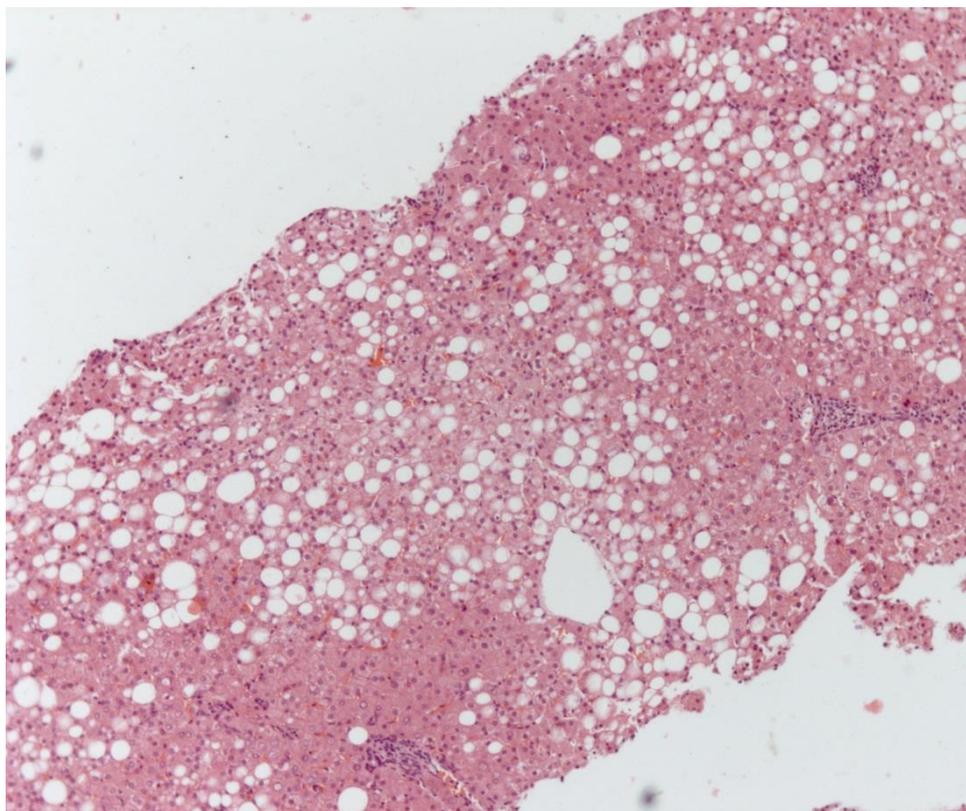


Рисунок 3.5 – Неалкогольная жировая болезнь печени у больного М., 54г., с сахарным диабетом 2 типа.

Жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.

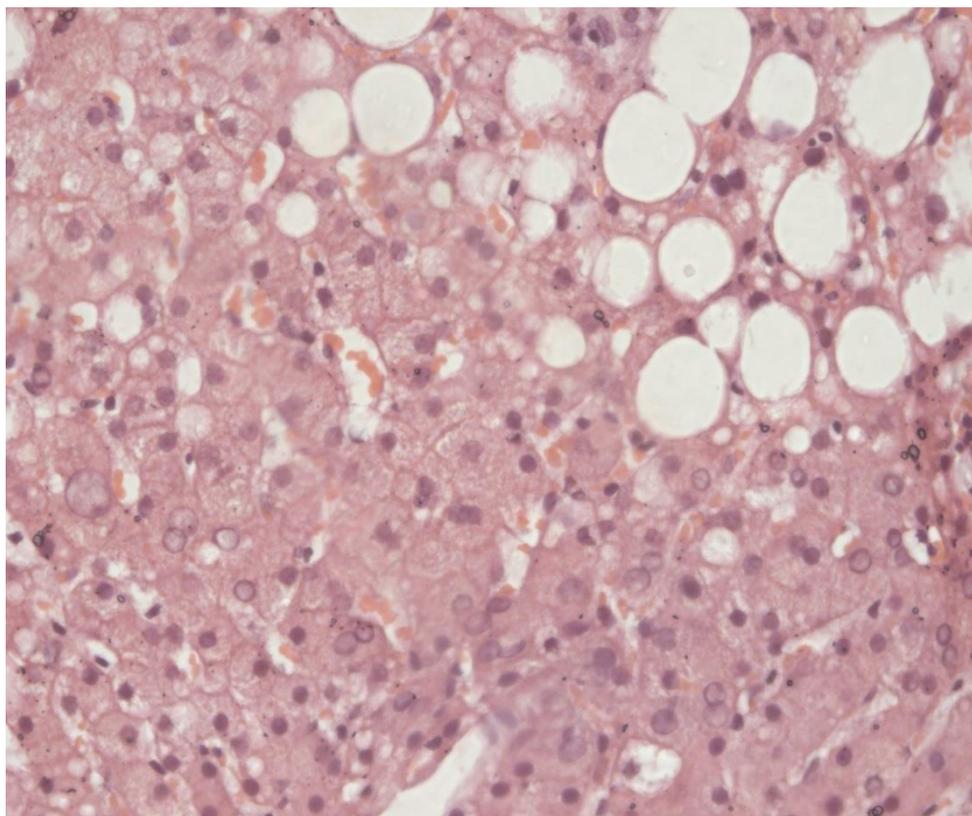


Рисунок 3.6 – Неалкогольная жировая болезнь печени у больного с сахарным диабетом 2 типа.

Оптически пустые ядра гепатоцитов (гистологический признак сахарного диабета). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

В заключение данной главы считаем важным выделить следующие существенные моменты.

Более половины лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа не предъявляли жалоб, которые могли бы быть связаны с заболеваниями печени. Более 3/4 этих больных имели избыточную массу тела или ожирение. В сравнении с больными НАЖБП без диабета, лица с НАЖБП и СД 2 типа реже имели избыточную массу тела или ожирение, но у них чаще были представлены жалобы, которые могли бы быть связаны с заболеваниями печени; они в 2 раза чаще курили, среди них достоверно выше была доля лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких, с гипотиреозом, с перенесенной инфекцией COVID-19, с наличием в семейном анамнезе ожирения и диабета.

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 показатели и индексы демонстрировали отчетливые связи с уровнями Hb<sub>A1c</sub> и НОМА-IR.

У больных с НАЖБП и СД 2 типа часто была представлена гипер- и дислипидемия, представленная повышением различных параметров липидного спектра в 50-80% случаев. Отмечена зависимость значений липидных показателей от уровней АЛТ и индексов вероятности фиброза печени.

Среди лиц с НАЖБП и СД 2 типа достоверно выше в сравнении как со здоровыми лицами, так и с больными НАЖБП без диабета были уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$ , интерлейкина-6, альдостерона, а также сосудистого эндотелиального фактора роста. Значения этих провоспалительных и профибротических маркеров демонстрировали связи с индексами вероятности фиброза печени.

Величины распространенного ультразвукового индекса US-FLI, а также показателя 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 Hb<sub>A1c</sub>, 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 рассмотренными выше 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.

Суммируя, можно говорить 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.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ НАЖБП В СОЧЕТАНИИ С СД 2 ТИПА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) тесно связана как с проявлениями метаболического синдрома, так и с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Ряд авторов рассматривает НАЖБП как печеночное проявление метаболического синдрома. 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 гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, 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.

В настоящей главе будут представлены данные о сопоставлениях НАЖБП при СД 2 типа с различными коморбидными факторами, включая проявления метаболического синдрома, особенности течения диабета, а также его макро- и микрососудистые осложнения.

На основе данных проспективного наблюдения, с учетом результатов этих сопоставлений, будут рассмотрены вопросы прогнозирования течения НАЖБП у лиц с СД 2 типа.

#### 4.1 Ожирение у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

Ожирение, нередко представленное при СД 2 типа и кроме того являющееся стандартным проявлением метаболического синдрома, считают важнейшим фактором риска развития НАЖБП.

У наблюдавшихся в данном исследовании больных с НАЖБП и СД 2 типа средний уровень индекса массы тела ( $28,6 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup>) оказался статистически значимо выше не только его уровня в контрольной группе ( $26,3 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>), но и среди больных с НАЖБП без диабета ( $27,4 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>), все  $p < 0,05$ .

В таблице 4.1 представлено распределение некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от имевшихся у них уровней индекса массы тела.

Таблица 4.1 – Некоторые показатели у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от индекса массы тела, данные представлены как медиана [1 и 3 квартили], либо как  $M \pm$  стандартное отклонение в случае нормального распределения

Показатели	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		
	< 30, n = 69	30-34,9, n = 30	≥ 35, n = 28
АЛТ, Ед/л	33,3 [25,1; 53,3]	36,1 [26,3; 71,2]	39,7 [31,6; 86,2] *
Индекс APRI	0,318 [0,187; 0,719]	0,693 [0,218; 0,899]	0,965 [0,392; 1,106]*
Индекс NFS	0,529 [0,223; 0,531]	0,594 [0,256; 0,711]	0,672 [0,317; 0,786]*
Тг-ГИ	8,49 [7,51; 8,87]	8,73 [8,36; 9,28]	8,97 [8,54; 9,47]*
Шкала US-FLI	$3,61 \pm 0,39$	$4,35 \pm 0,46$	$4,72 \pm 0,43$ *

Продолжение табл. 4.1

Транзиентная эластометрия, кПа	4,1 [2,7; 5,1]	4,6 [2,9; 5,4]	5,3 [3,3; 5,8]*
--------------------------------	----------------	----------------	-----------------

Примечания: Тг-ГИ – триглицеридно-глюкозный индекс; \* - различия достоверны между значениями показателей с индексом массы тела  $\geq 35$  и  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, распределение представленных параметров демонстрировало статистически значимую зависимость от уровней индекса массы тела.

Как уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), так и значения эмпирических клинико-лабораторных индексов вероятности печеночного фиброза APRI и NFS, а также баллы по ультразвуковой шкале US-FLI, параметры исследования транзиентной эластометрии, а также значения триглицеридно-глюкозного индекса достоверно возрастали по мере увеличения индекса массы тела от значений  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (нормальная или избыточная масса тела) к уровням 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> (ожирение I степени) и далее к уровням  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (более выраженное ожирение), все  $p < 0,05$ .

Известным и достаточно чувствительным маркером общего и сердечно-сосудистого риска, имеющим тесную связь с ожирением и метаболическим синдромом, является соотношение окружности талии и бедер.

Было отмечено, что с увеличением этого соотношения от уровней  $\leq 0,9$  к 0,9-1,0 и особенно к  $> 1,0$  у мужчин и от  $\leq 0,85$  к 0,85-1,0 и особенно к  $> 1,0$  у женщин статистически значимо увеличивались значения индексов NFS, НОМА-IR, уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$  и интерлейкина-6, а также достоверно увеличивались величины индекса НОМА-В (все  $p < 0,05$ ).

На рисунке 4.1 представлено распределение индекса NFS у женщин и распределение уровней высокочувствительного С-реактивного белка у мужчин при различных значениях соотношения окружности талии и бедер – с увеличением такого соотношения оба эти параметра демонстрировали статистически значимую тенденцию к нарастанию.

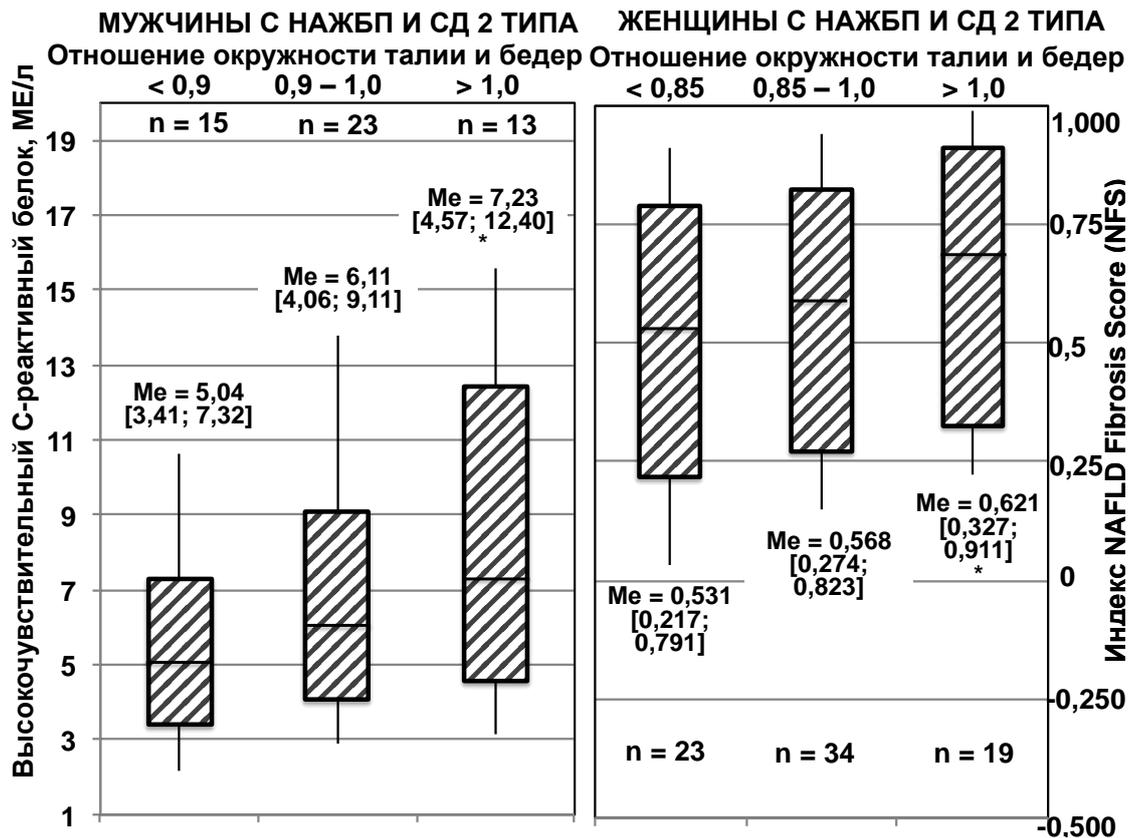


Рисунок 4.1 - Распределение уровней высокочувствительного С-реактивного белка у мужчин (слева) и индекса NFS у женщин (справа) в зависимости от соотношения окружности талии и бедер.

Примечания: данные представлены в виде диаграмм типа «коробок с усами – box-and-whiskers plot» для улучшения визуализации асимметрии характера распределения показателей (указаны значения медианы, 1 и 3 квартилей, а также минимум и максимум). \* - тенденции к нарастанию соответствующих показателей на диаграммах слева и справа достоверны,

$$p < 0,05$$

## 4.2 Гиперурикемия у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

Гиперурикемия является частым компонентом метаболического синдрома; ее распространенность также повышена при ожирении, СД 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклеротических сосудистых поражениях, а также при НАЖБП. Показано, что частота гиперурикемии среди лиц с НАЖБП может достигать 70-80%, что примерно в 2 раза выше, чем при отсутствии поражений печени.

Гиперурикемия (с уровнями мочевой кислоты  $> 420$  мкмоль/л у мужчин и  $> 360$  мкмоль/л у женщин) отмечена у 91 (71,7%) обследованного больного с НАЖБП и СД 2 типа.

Лица с гиперурикемией в сравнении с теми, у кого значения этого параметра были в пределах нормы (Таблица 4.2) имели статистически значимо более высокие уровни АЛТ, индексов NFS, НОМА-IR, US-FLI и параметров транзистентной эластометрии, а также концентраций альдостерона и интерлейкина-6 в сыворотке крови.

Таблица 4.2 - Некоторые показатели у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от уровня мочевой кислоты, данные представлены как медиана [1 и 3 квартили], либо как  $M \pm$  стандартное отклонение в случае нормального распределения

Показатели	Уровни мочевой кислоты крови	
	Норма, n = 36	Гиперурикемия, n = 91
АЛТ, Ед/л	30,4 [22,2; 51,6]	36,7 [26,4; 74,3] *
Индекс NFS	0,542 [0,241; 0,617]	0,582 [0,263; 0,774] *
Индекс НОМА-IR	4,51 [3,53; 5,62]	4,84 [3,75; 5,98] *
Шкала US-FLI	$3,56 \pm 0,34$	$4,21 \pm 0,40$ *
Транзистентная эластометрия, кПа	4,3 [2,8; 5,6]	4,9 [3,1; 5,7] *

Альдостерон, пг/мл	56,9 [31,6; 71,3]	69,3 [47,2; 92,3] *
Интерлейкин-6, пг/мл	6,14 [4,07; 8,31]	9,11 [5,17; 10,32] *

Примечания: \* - различия достоверны между значениями показателей при нормальных уровнях мочевой кислоты и при гиперурикемии,  $p < 0,05$ .

По мере увеличения уровней мочевой кислоты величины перечисленных показателей демонстрировали отчетливую тенденцию к возрастанию (что показано для АЛТ в группе мужчин и для интерлейкина-6 в группе женщин на рисунке 4.2).

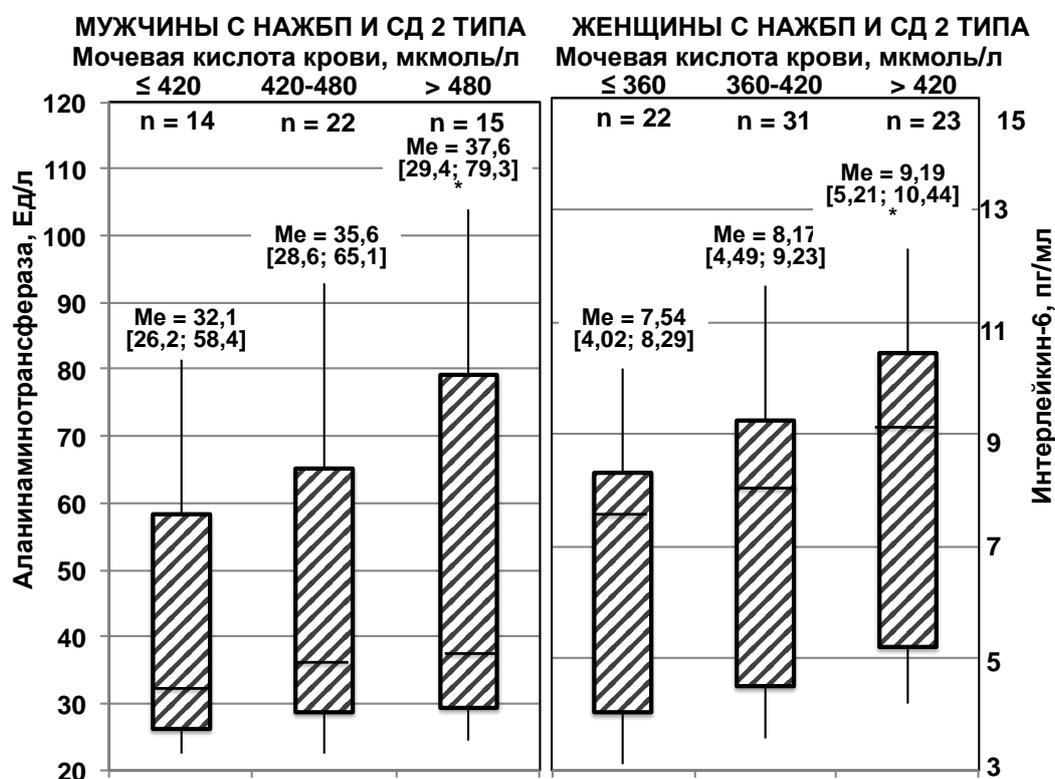


Рисунок 4.2 - Распределение уровней АЛТ у мужчин (слева) и интерлейкина-6 у женщин (справа) в зависимости от уровней мочевой кислоты

Примечания те же, что на рисунке 4.1. \* - тенденции к нарастанию соответствующих показателей на диаграммах слева и справа достоверны,  $p < 0,05$ .

### 4.3 Сердечно-сосудистые заболевания у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа

Важными компонентами метаболического синдрома являются артериальная гипертония и гиперлипидемия. Артериальная гипертония среди лиц с НАЖБП и СД 2 типа имела в 83 (65,3%) случаях, а гиперхолестеринемия (с концентрациями холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 3,2$  ммоль/л) – в 94 (74,0%) наблюдениях. Наличие как артериальной гипертонии, так и гиперхолестеринемии демонстрировало отчетливую связь с особенностями НАЖБП (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Особенности некоторых лабораторных и инструментальных параметров у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертонии и гиперхолестеринемии, абсолютное количество больных (процент от их количества в группе)

Показатели	Артериальная гипертония		Гиперхолестеринемия	
	Есть (n = 83)	Нет (n = 44)	Есть (n = 94)	Нет (n = 33)
NFS $> 0,676$	31 (37,3) *	8 (28,2)	32 (34,0) **	7 (21,2)
US-FLI $> 4,0$	45 (54,2) *	12 (27,2)	43 (45,7) **	11 (33,3)
Транзиентная эластометрия $> 4,5$ кПа	55 (66,3) *	21 (47,7)	62 (65,9) **	14 (42,4)

Примечания: \* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием артериальной гипертонии достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием гиперхолестеринемии достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, среди больных с НАЖБП и СД 2 типа, которые имели артериальную гипертонию, существенно выше, чем среди тех, у которых уровни АД были в пределах нормы, оказались доли лиц со значениями индекса вероятности фиброза печени NFS  $> 0,676$  (37,3 против

18,2%), баллов ультразвуковой шкалы US-FLI > 4,0 (54,2 против 27,2%), а также уровней показателя исследования транзиентной эластометрии > 4,5 кПа (66,3 против 47,7%), все  $p < 0,05$ . Кроме того, больные с гиперхолестеринемией в сравнении с теми, у кого уровни холестерина липопротеинов низкой плотности не были повышенными, также имели более высокие доли таких лиц – для имевших значения индекса NFS > 0,676 соответствующие значения составили 34,0 против 21,2%, для баллов US-FLI > 4,0 – 45,7 против 33,3%, для значений транзиентной эластометрии > 4,5 кПа – 65,9 против 42,4%, также все  $p < 0,05$ .

Представляется важной также отмеченная устойчивая связь уровней АЛТ с триглицеридно-глюкозным индексом (Рисунок 4.3).

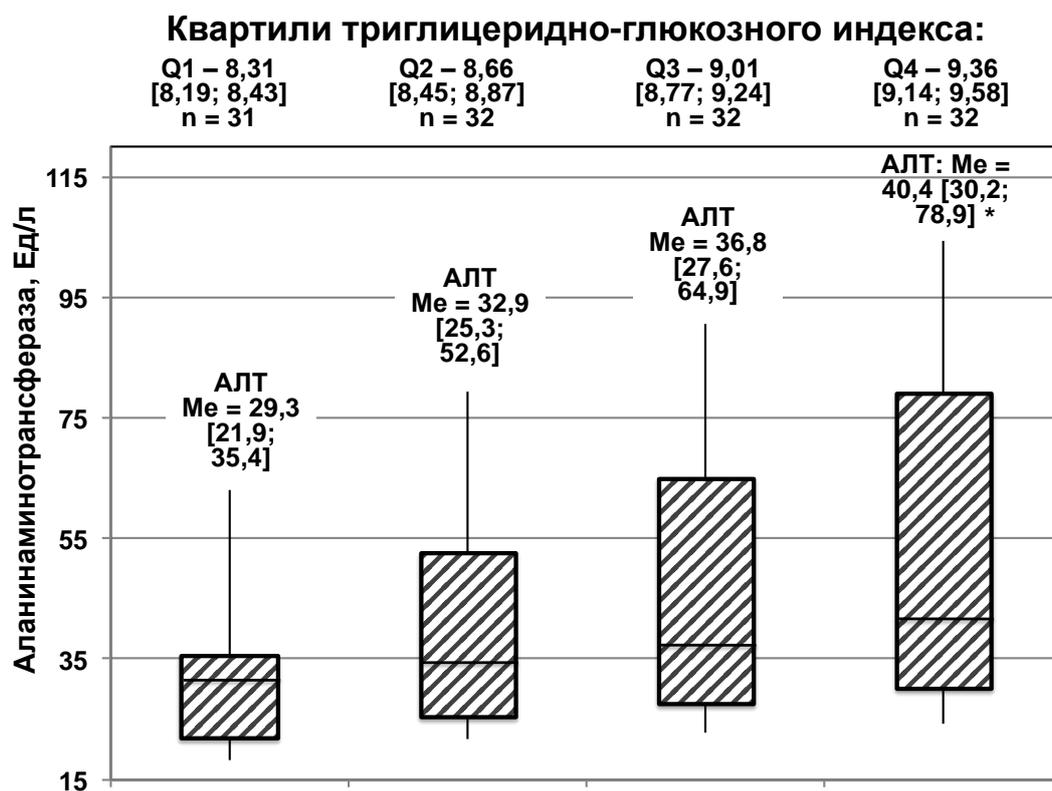


Рисунок 4.3 - Нарастание уровней АЛТ по квартилям триглицеридно-глюкозного индекса

Примечания те же, что на рисунке 4.1; \* - тенденция достоверна,  $p < 0,05$ .

Как видно из этого рисунка, установлено статистически значимое возрастание уровней АЛТ с увеличением квартилей триглицеридно-глюкозного индекса от 29,3 [21,9; 35,4] в Q1 первом квартиле к 32,9 [25,3; 52,6] в Q2 втором квартиле, далее к 36,8 [27,6; 64,9] в Q3 третьем и наконец к 40,4 [30,2; 78,9] в Q4 квартиле,  $p < 0,05$ .

Среди 127 больных с НАЖБП наличие ишемической болезни сердца на основании клинико-инструментальных данных констатировано у 71 (55,9%) больного, в т. ч. перенесенный ранее инфаркт миокарда был у 48 (37,7%) человек.

Наличие хронической сердечной недостаточности установлено в 60 (47,3%) наблюдениях, в т. ч. с низкой фракцией выброса левого желудочка ( $< 40\%$ ) – в 24 (18,9%), с промежуточными ее значениями (40-49%) – в 11 (8,7%) и с сохранной фракцией выброса левого желудочка – в 25 (19,7%). Причинами развития хронической сердечной недостаточности у этих больных были наряду с ишемической болезнью сердца также артериальная гипертония и диабетическая кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий отмечалась в 23 (18,1%) случаях, в том числе пароксизмальная – в 8 (6,3%) и постоянная – в 15 (11,8%).

При сопоставлении особенностей НАЖБП с этими сердечно-сосудистыми нарушениями (во многом отражающими макрососудистые осложнения диабета) был выявлен ряд статистически значимых связей. Так, установлено, что среди лиц с перенесенным ранее инфарктом миокарда в сравнении с теми, кто не имел такого осложнения в анамнезе, была отчетливо выше доля больных с уровнями индекса NFS  $> 0,676$  (39,5 против 25,3%), баллов ультразвуковой шкалы US-FLI  $> 4,0$  (56,3 против 37,9%), а также уровней показателя исследования транзиентной эластометрии  $> 4,5$  кПа (72,9 против 51,8%), все  $p < 0,05$  (Таблица 4.4).

Также и между группами больных с фибрилляцией предсердий в сравнении с ее отсутствием подобные различия присутствовали: для NFS  $> 0,676$  – 56,5 против 25,0%, соответственно, для баллов US-FLI  $> 4,0$  –

60,9 против 41,3%, соответственно, для значений транзистентной эластометрии > 4,5 кПа – 82,6 против 54,8%, все  $p < 0,05$ .

Таблица 4.4 - Особенности некоторых лабораторных и инструментальных параметров у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий, абсолютное количество больных (процент от их количества в группе)

Показатели	Перенесенный инфаркт миокарда		Фибрилляция предсердий	
	Есть (n = 48)	Нет (n = 79)	Есть (n = 23)	Нет (n = 104)
NFS > 0,676	19 (39,5) *	20 (25,3)	13 (56,5) **	26 (25,0)
US-FLI > 4,0	27 (56,3) *	30 (37,9)	14 (60,9) **	43 (41,3)
Транзистентная эластометрия > 4,5 кПа	35 (72,9) *	41 (51,8)	19 (82,6) **	57 (54,8)

Примечания: \* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием перенесенного инфаркта миокарда достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий достоверны,  $p < 0,05$ .

Среди больных с хронической сердечной недостаточностью (как при низкой и промежуточной, так и при сохранной фракции выброса левого желудочка) в сравнении с теми, у кого сердечная недостаточность отсутствовала, были более высокими уровни АЛТ (соответственно 37,7 [30,1; 68,7] и 39,4 [33,5; 75,4] против 31,6 [22,3; 49,6] Ед/л), а также индексов NFS(соответственно 0,614 [0,317; 0,893] и 0,607 [0,306; 0,883] против 0,519 [0,213; 0,743]) и НОМА-IR (соответственно 4,87 [3,71; 5,89] и 4,81 [3,68; 5,97] против 4,23 [3,21; 5.13]), все  $p < 0,05$ .

Уровни АЛТ в зависимости от наличия и варианта хронической сердечной недостаточности представлены на рисунке 4.4.

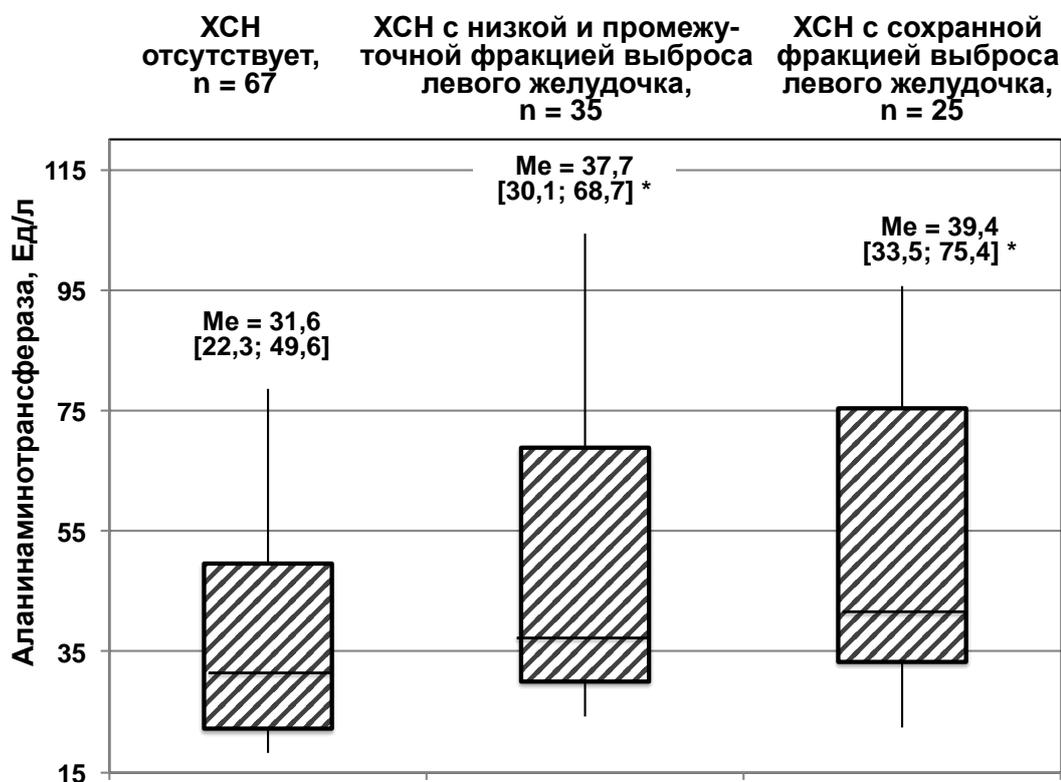


Рисунок 4.4 - Уровни АЛТ в зависимости от наличия и варианта хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Примечания те же, что на рисунке 4.1; \* - различия в уровнях АЛТ при наличии ХСН в сравнении с ее отсутствием достоверны,  $p < 0,05$ .

#### **4.4 Микрососудистые осложнения диабета у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

Обращают на себя также внимание и отмеченные связи особенностей НАЖБП при СД 2 типа с наличием и характером микрососудистых осложнений диабета.

Диабетическая ретинопатия отмечалась у 77 (60,6%) больных, из них в 42 (33,1%) случаях она была представлена как непролиферативная, в остальных 35 (27,5%) была пролиферативной. В 59 (46,5%) наблюдениях имела место диабетическая периферическая полинейропатия.

Диабетическая нефропатия констатирована в 44 (34,6%) случаях, из них скорость клубочковой фильтрации в пределах 60-89 мл/мин (2 стадия хронической болезни почек) была у 23 (18,1%), и в пределах 30-59 мл/мин (3 стадия хронической болезни почек) – у 21 (16,5%).

Среди больных с НАЖБП и СД 2 типа, имевших диабетическую ретинопатию, существенно выше, чем среди лиц без этого осложнения диабета, были доли лиц с уровнями баллов ультразвуковой шкалы US-FLI > 4,0 (61,0 против 20,0%), а также уровней показателя исследования транзистентной эластометрии > 4,5 кПа (67,5 против 48,0%), все  $p < 0,05$  (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Особенности некоторых лабораторных и инструментальных параметров у лиц с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия диабетической ретинопатии и диабетической периферической полинейропатии, абсолютное количество больных (процент от их количества в группе)

Показатели	Диабетическая ретинопатия		Диабетическая периферическая полинейропатия	
	Есть (n = 77)	Нет (n = 50)	Есть (n = 59)	Нет (n = 68)
NFS > 0,676	25 (32,5)	14 (28,0)	27 (45,8) **	12 (17,6)
US-FLI > 4,0	47 (61,0) *	10 (20,0)	32 (54,2) **	25 (36,7)
Транзистентная эластометрия > 4,5 кПа	52 (67,5) *	24 (48,0)	36 (61,0)	40 (58,8)

Примечания: \* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием диабетической ретинопатии достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия значений соответствующих показателей между группами с наличием и отсутствием диабетической периферической полинейропатии достоверны,  $p < 0,05$ .

При этом различий в перечисленных параметрах между больными с пролиферативной и непролиферативной ретинопатией отмечено не было. Больные с диабетической периферической полинейропатией в сравнении с лицами без этого неврологического нарушения имели более высокие доли лиц с NFS > 0,676 (45,8 против 17,6%), и баллов US-FLI > 4,0 (54,2 против 36,7%), все  $p < 0,05$ .

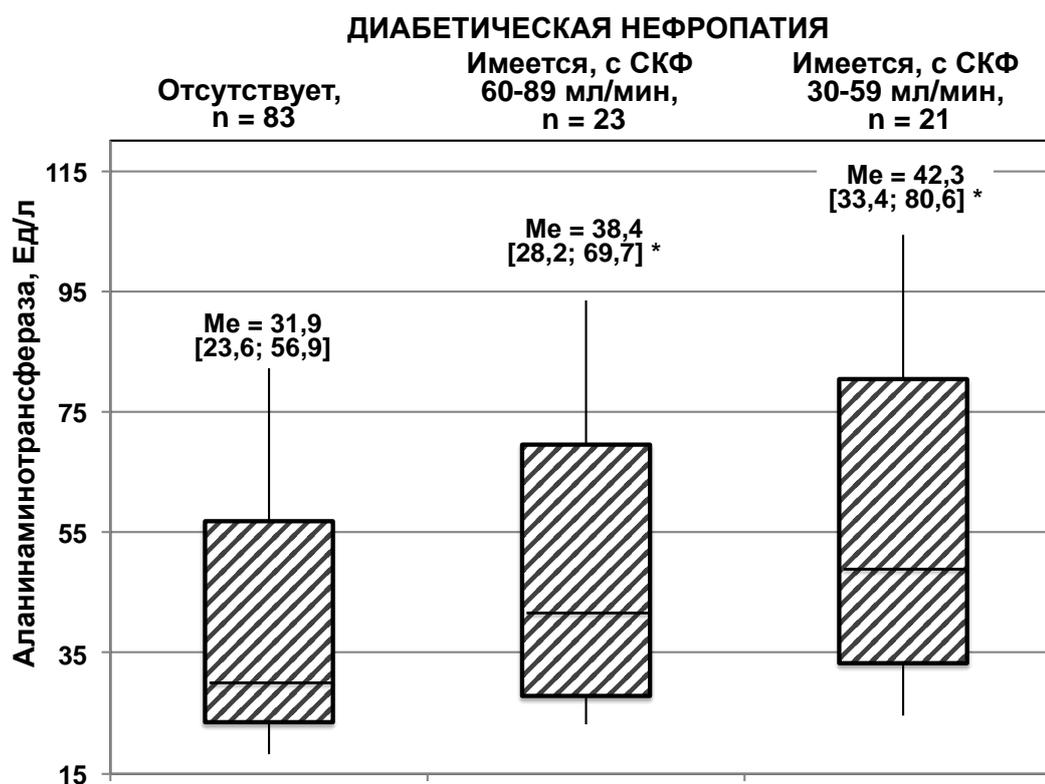


Рисунок 4.5 - Уровни АЛТ в зависимости от наличия и выраженности диабетической нефропатии

Примечания те же, что на рисунке 4.1; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* - различия в уровнях АЛТ при наличии диабетической нефропатии в сравнении с ее отсутствием достоверны,  $p < 0,05$ .

При сопоставлении особенностей НАЖБП с наличием и выраженностью диабетической нефропатии также были установлены определенные закономерности. У больных, имевших диабетическую нефропатию, уровни АЛТ, значений показателя транзистентной эластометрии и

величины триглицеридно-глюкозного индекса оказались статистически значимо выше в сравнении с лицами без диабетической нефропатии; при этом степень выраженности этого ухудшения нарастала по мере снижения функции почек.

Так, в подгруппах с нефропатией при уровнях скорости клубочковой фильтрации от 30 до 59 и от 60 до 89 мл/мин, а также без диабетической нефропатии уровни АЛТ составили соответственно 42,3 [33,4; 80,6], 38,4 [28,2; 69,7] и 31,9 [23,6; 56,9] Ед/л, значения транзиентной эластометрии соответственно 4,5 [3,2; 6,0], 3,8 [2,7; 5,8] и 3,2 [2,4; 5,3] кПа, величины триглицеридно-глюкозного индекса соответственно 9,41 [8,93; 9,62], 9,19 [8,63; 9,21] и 8,58 [8,21; 8,83], все  $p < 0,05$ . Эти данные по уровням АЛТ проиллюстрированы на рисунке 4.5.

#### **4.5 Нарушение функции щитовидной железы у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

Среди наблюдавшихся больных с НАЖБП и СД 2 типа нарушения структуры и/или функции щитовидной железы имели место в 31 (24,4%) наблюдении, при этом наиболее распространенным среди этих нарушений был гипотиреоз, который выявлен у 26 (20,5%) больных. Среди этих лиц были 21 женщина и 5 мужчин; в 19 случаях гипотиреоз имел клинические проявления, а в 7 – был субклиническим.

Предпринят анализ для выявления возможной связи между особенностями НАЖБП у наблюдавшихся больных и наличием гипотиреоза. В результате этого анализа было отмечено, что лица, имевшие снижение функции щитовидной железы, в сравнении с теми, у кого эта функция не была нарушена, чаще демонстрировали уровни индекса NFS  $> 0,676$  (12 больных – 42,6% против 24 человек – 23,8%), баллы по ультразвуковой шкале US-FLI  $> 4,0$  (15 больных – 57,7% против 42 больных – 41,6%), а

также уровни показателя транзientной эластометрии  $> 4,5$  кПа (18 больных – 69,2% против 58 человек – 45,6%), все  $p < 0,05$ .

#### **4.6 Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа**

С учетом результатов представленных в главах 3 и 4 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). Под таким ухудшением понимали повышение не менее 3 из следующих параметров: (1) не менее чем на 20% в сравнении с исходными значениями уровней АЛТ, индекса НОМА-IR, (2) не менее чем на 10% в сравнении с исходными значениями индексов NFS, APRI, FIB-4, US-FLI, триглицеридно-глюкозного, а также показателя транзientной эластометрии. Больных, демонстрировавших развитие  $\geq 3$  из таких неблагоприятных изменений, в обучающем множестве ходе наблюдения оказалось 41 из 83 (49,4%). Для выявления факторов риска подобного ухудшения клинико-лабораторных и/или инструментальных параметров НАЖБП использовали критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера, а также критерий  $\chi^2$  Пирсона. В качестве независимых переменных использовались исходные демографические и клинические особенности

больных, а также данные их лабораторного и инструментального обследования.

Таблица 4.6 - Связь между прогрессированием НАЖБП, с одной стороны, и некоторыми исходными клинико-лабораторными и клинико-инструментальными особенностями больных, с другой стороны

Показатели	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p	Показатели	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p
Возраст	1,291; > 0,05	2,19; > 0,05	Микрососудистые осложнения СД	2,832; < 0,01	7,89; < 0,01
Пол	1,290; > 0,05	2,39; > 0,05	TNF- $\alpha$	1,603; > 0,05	2,34; > 0,05
Курение	2,451; < 0,05	6,16; < 0,05	Альдостерон	2,519; < 0,05	6,34; < 0,05
Индекс массы тела	2,614; < 0,05	6,44; < 0,05	Интерлейкин-6	1,632; > 0,05	2,94; > 0,05
АЛТ	2,863; < 0,01	6,91; < 0,05	Вч-СРБ	2,872; < 0,01	6,29; < 0,05
Индекс NFS	2,761; < 0,01	7,53; < 0,01	Триглицеридно- глюкозный индекс	2,528; < 0,05	6,12; < 0,05
Шкала US-FLI	2,633; < 0,05	5,98; < 0,05	НОМА-IR	2,810; < 0,01	7,84; < 0,01
HbA <sub>1c</sub>	1,641; > 0,05	2,32; > 0,05	ХС ЛПНП	2,913; < 0,01	7,69; < 0,01
Давность СД 2 типа	2,741; < 0,01	7,46; < 0,01	Транзиентная эластометрия	2,797 < 0,01	7,42; < 0,05
Аполипопротеин А1	2,549; < 0,05	6,55; < 0,05	Аполипопротеин В	1,317; > 0,05	2,08; > 0,05
Гамма- глутамилтранспептидаза	1,861; > 0,05	3,04; > 0,05	Мочевая кислота	2,758; < 0,05	6,67; < 0,05

Примечания: Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

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,  $Hb_{A1c}$ , аполипопротеина В, TNF- $\alpha$ , интерлейкина-6, наличие и особенности ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, артериальной гипертонии, тиреоидных нарушений, с другой стороны, все  $p > 0,05$ .

Вместе с тем, как показано в таблице 4.6, 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 ( $\varphi^* = 2,863$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,91$ ,  $p < 0,05$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности ( $\varphi^* = 2,913$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 7,69$ ,  $p < 0,01$ ), 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 ( $\varphi^* = 2,633$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,98$ ,  $p < 0,05$ ), показателем 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, далее 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 на основании этого анализа отнесены: курение, индекс массы тела  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>, давность СД 2 типа  $> 8$  лет, наличие диабетических микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию, гиперурикемия, уровни АЛТ  $> 40$  Ед/л, холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 5,0$  ммоль/л, аполипопротеина А1  $> 2,5$  г/л, индекс NFS  $\geq 0,676$ , НОМА-IR  $\geq 4$ , 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.

Выполненный анализ (Рисунок 4.6) позволил установить, что при наличии  $\geq 5$  из перечисленных выше 15 факторов риска вероятность прогрессирования НАЖБП была не менее чем в 2,1 раза выше по сравнению с их отсутствием.

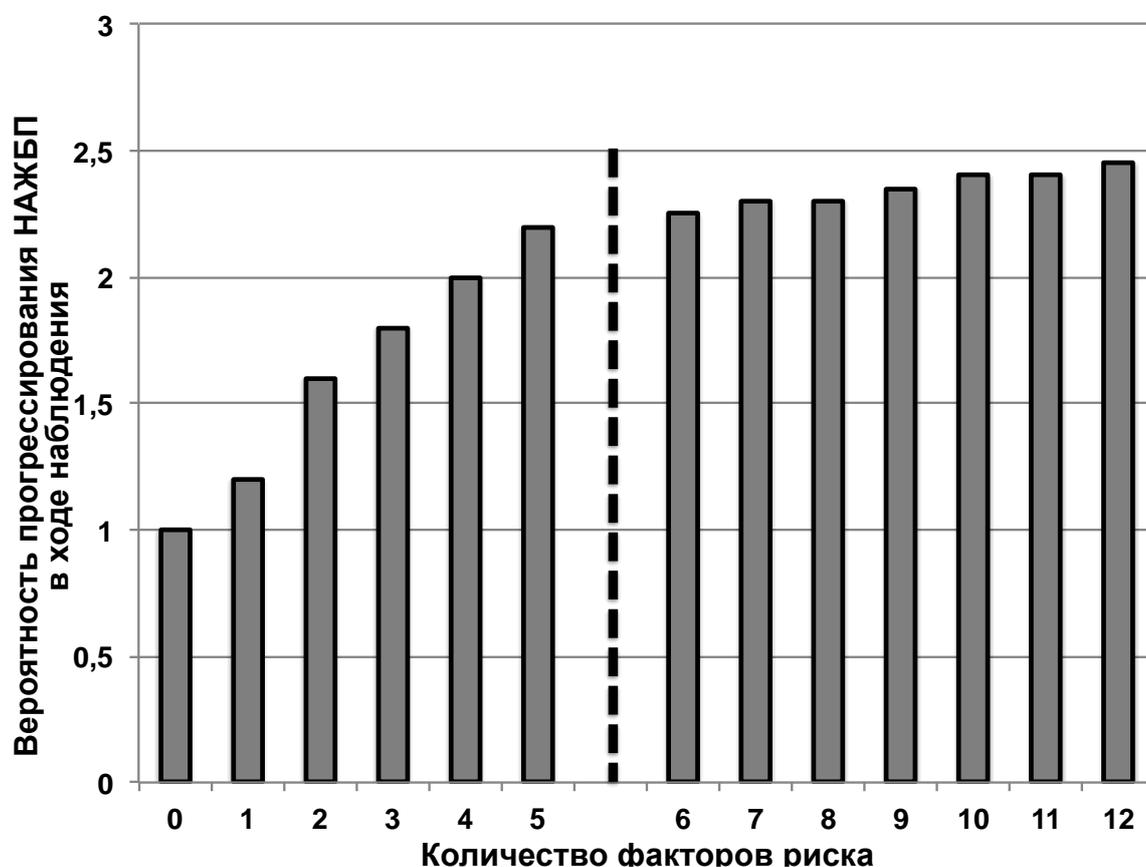


Рисунок 4.6 - Связь между количеством факторов риска и вероятностью прогрессирования НАЖБП в ходе наблюдения (при отсутствии этих факторов риска вероятность прогрессирования принята за 1)

#### 4.7 Описание клинического случая

В качестве примера корректной оценки риска прогрессирования НАЖБП приводим описание случая.

Больной М., 54 лет, страдает СД 2 типа около 11 лет, под наблюдением клиники находится в течение 8 лет. На протяжении этого времени контроль уровней гликемии не вполне удовлетворительный из-за невысокой приверженности к диетическим рекомендациям. Индекс массы тела устойчиво повышен и составляет 30-32 кг/м<sup>2</sup>. Спиртное не употребляет, но курит около 1 пачки сигарет в сутки (стаж курения составляет 26 пачко-лет). В течение последних 2 лет выявляется устойчивая протеинурия до 1,0 г/сут без изменений осадка мочи и без снижения функции почек, констатирована диабетическая нефропатия. Также установлено наличие диабетической непролиферативной ретинопатии. В течение последних 6 лет отмечается артериальная гипертония. 3 года назад впервые определено повышение уровней АЛТ до 35-45 Ед/л, при уровнях соотношения АСТ / АЛТ в пределах 0,8-1,0 и отсутствии гипербилирубинемии и повышения уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Диагностировано наличие НАЖБП. Назначенные лекарственные препараты (метформин, глимепирид, лизиноприл, ацетилсалициловую кислоту, эссенциальные фосфолипиды) не всегда принимал в соответствии с назначениями врача. Госпитализация в клинику обусловлена необходимостью коррекции гликемии и подбора лечения НАЖБП.

При поступлении предъявлял жалобы на умеренную общую слабость, снижение аппетита, подташнивание. При осмотре: правильного телосложения, индекс массы тела 31,5 кг/м<sup>2</sup>. Отношение окружности талии к окружности бедер – 1,1. Отечность голеней средней выраженности. Над легкими - рассеянные сухие хрипы. Пульс ритмичный, 78 ударов в минуту, АД – 170 / 100 мм рт.ст. При аускультации сердца – мелодия митральной регургитации, акцент II тона на основании. Пальпация живота затруднена из-

за развития подкожного жирового слоя. Печень перкуторно на 5-6 см выступает из-под края реберной дуги.

Таблица 4.7 - Данные обследования больного М.54 лет

Показатели	До на- чала	12 мес на- блюдения	Показатели	До на- чала	12 мес на- блюдения
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5	31,0	САД, мм рт.ст.	170	160
АЛТ, Ед/л	45 *	56 **	Глюкоза, ммоль/л	13,7	9,4
АСТ, Ед/л	43	52	НbA <sub>1c</sub> , %	9,4	8,6
Билирубин общий, ммоль/л	24,8	28,4	Мочевая кис- лота, ммоль/л *	514,8 *	497,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,8	4,9	Креатинин, мкмоль/л	134,7	143,8
ЩФ, Ед/л	66	72	Аполипротеин А1, г/л	2,3	-
ГГТ, Ед/л	34	38	НОМА-IR	3,9	4,4
Альдостерон, пг/мл	67 *	68	APRI	0,913	1,216 **
Вч-СРБ, МЕ/л	6,4 *	-	Тг-ГИ	8,6	9,1
FIB-4	1,71	1,89 **	US-FLI	5 *	6 **
NFS	0,583	0,787 **	Транзиентная эластометрия, кПа	4,7 *	5,6 **

Примечания: ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Тг-ГИ – триглицеридно-глюкозный индекс; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; \* - указанные данные соответствуют критериям риска прогрессирования НАЖБП; \*\* - динамика указанных данных говорит о прогрессировании НАЖБП в процессе наблюдения.

При обследовании в общем анализе крови – особенностей нет, в анализе мочи – белок 0,45 г/сут, осадок без патологии. Уровни некоторых исходных лабораторных и инструментальных показателей, а также их значения в динамике при завершении наблюдения представлены в таблице 4.7.

Как видно из этой таблицы, исходно у больного имелись умеренно повышенные уровни АЛТ и АСТ при уровне соотношения АСТ / АЛТ 0,96 и отсутствии значимого повышения уровней билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Имели место декомпенсация СД 2 типа, гиперурикемия, умеренная гиперхолестеринемия, нормальное состояние функции почек, отсутствие повышения клинико-лабораторных индексов, характеризующих повышение вероятности фибротической трансформации печени и умеренное повышение баллов ультразвукового индекса US-FLI. На электрокардиограмме – синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка; эхокардиографически: умеренная гипертрофия левого желудочка, фракция его выброса – 58%. Данные исследования биомаркеров: высокочувствительный С-реактивный белок – 6,38 МЕ/л; альдостерон – 67,2 пг/мл; TNF- $\alpha$  – 6,3 пг/мл; интерлейкин-6 – 6,9 пг/мл; аполипопротеин А1 – 2,31 г/л; аполипопротеин В 1,46 г/л.

Исходные данные транзиентной эластометрии составили 4,7 кПа. При компьютерной томографии печени: паренхима однородной структуры, ее плотность снижена (34 Нц, в сравнении с плотностью ткани селезенки – 49 Нц, соотношение этих показателей – 0,69), что свидетельствует о наличии отчетливого стеатоза печени.

Основной диагноз: НАЖБП, с умеренным повышением АЛТ и вероятностью фибротической трансформации ткани печени от низкой до умеренной по данным неинвазивных индексов APRI, FIB-4, NFS, триглицеридно-глюкозного индекса, ультразвуковой шкалы US-FLI, транзиентной эластометрии и компьютерной томографии.

Сопутствующие диагнозы. Сахарный диабет, 2 тип, течение средней тяжести, субкомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек I стадии), диабетическая непролиферативная ретинопатия. Гипертоническая болезнь, стадия II, степень 2, гипертрофия левого желудочка, дополнительный сердечно-сосудистый риск высокий. Метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение I степени, вторичная гиперурикемия.

Среди приведенных выше факторов риска прогрессирования НАЖБП у больного М присутствовали 9 из 15, а именно: курение, давность диабета > 8 лет, наличие микрососудистых осложнений СД 2 типа, гиперурикемия, уровни АЛТ > 40 Ед/л, баллы по шкале US-FLI > 4, показатель транзисцентной эластометрии > 4,5 кПа, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка > 5,5 МЕ/л и альдостерона > 60 пг/мл. По совокупности этих признаков констатировано наличие высокого риска прогрессирования НАЖБП, в связи с чем обращено внимание больного на необходимость усиления комбинированного лечения, включая изменения образа жизни (с отказом от курения), контроль гликемии, липидемии, АД, а также использование других подходов, более подробно рассмотренных далее, в главе 5. К сожалению, несмотря на эти настоятельные рекомендации в силу ряда обстоятельств выполнить их в полной мере не удалось, однако больной продолжал оставаться под наблюдением. Спустя год отмечено существенное нарастание клинико-лабораторных проявлений НАЖБП (Таблица 4.7). Как видно из этой таблицы, за это время существенных изменений индекса массы тела, уровней липидемии и урикемии не произошло, несколько снизились уровни АД и гликемии, не достигнув целевых величин. При этом отмечен целый ряд неблагоприятных сдвигов анализируемых клинико-лабораторных и инструментальных показателей: уровни АЛТ повысились на 24,4% в сравнении с исходной величиной, значения индекса APRI возросли на 24,9%, индекса FIB-4 на 9,5%, NFS – на 34,9%, баллы по шкале US-FLI увеличились на 20%, значения транзисцентной эластометрии – на 19,1%.

С учетом всех перечисленных сдвигов у больного констатировано прогрессирование течения НАЖБП. Представленная динамика свидетельствует о возможности использования предложенных факторов риска прогрессирования НАЖБП у больного с СД 2 типа для прогнозирования течения печеночного поражения.

В завершение представления данных настоящей главы сделаем следующее краткое обобщение. Выполненные сопоставления между особенностями НАЖБП при СД 2 типа и различными коморбидными состояниями позволили установить наличие многообразных статистически значимых взаимосвязей. Так, с уровнем индекса массы тела больных с НАЖБП оказались связаны концентрации АЛТ, значения индексов APRI, NFS, шкалы US-FLI, значений транзientной эластометрии, триглицеридно-глюкозного индекса. Кроме того, отмечены связи индексов NFS, НОМА-IR, НОМА-В, а также уровней высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$  и интерлейкина-6 с таким маркером, как отношение окружности талии к окружности бедер. Перечисленные данные отражают тесный характер связи между ожирением и НАЖБП у больных с СД 2 типа.

Важной является отмеченная связь между значениями урикемии и особенностями НАЖБП, включая уровни АЛТ, клиничко-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. Это же сложное и многофакторное взаимодействие лежит в основе отмеченных связей клиничко-лабораторных и инструментальных показателей НАЖБП с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией.

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 и собственным данным авторов, он

может явиться ценным и недорогим индексом, применимым для оценки особенностей НАЖБП при СД 2 типа.

При анализе связей между макрососудистыми осложнениями диабета и характером НАЖБП также был выявлен ряд существенных закономерностей. Так, клиничко-лабораторные и инструментальные показатели печеночного стеатоза и фиброза оказались связаны с перенесенным инфарктом миокарда, наличием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.

Необходимо в связи с этим подчеркнуть, что особенности НАЖБП оказались связанными не только с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка ( $< 40\%$ ), но и с хронической сердечной недостаточностью 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.).

Кроме того, отмечены и разнообразные взаимосвязи НАЖБП с микрососудистыми осложнениями диабета. Установлена зависимость уровней АЛТ, значений транзистентной 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.

Проведенные клиничко-лабораторные и клиничко-инструментальные сопоставления и данные проспективного наблюдения послужили основанием для определения факторов риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа. Установленные факторы риска могут быть полезны при прогнозировании течения НАЖБП у лиц с СД 2 типа.

## ГЛАВА 5

### ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

#### У ЛИЦ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

##### **5.1 Общая характеристика лечебной тактики у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную междисциплинарную проблему клиники внутренних болезней. С учетом зачастую малосимптомного характера печеночных проявлений, НАЖБП у лиц с диабетом и с метаболическим синдромом длительное время остается нераспознанной и ускользает от внимания клинициста. При этом следует иметь в виду, что НАЖБП при СД 2 типа ассоциирована с повышенным риском развития различных макро- и микрососудистых осложнений. Кроме того, НАЖБП может иметь прогрессирующий характер, с формированием неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени. НАЖБП также отчетливо повышает риск печеночно-клеточной карциномы. 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. В течение последних лет заметно смещение внимания исследователей в сторону применения в лечении НАЖБП комбинированных лечебных подходов, включающих сочетания лекарственных препаратов различных фармакологических классов, однако и здесь общепринятая концепция лечебной стратегии пока не сформирована. С учетом этого,

представляется актуальным продолжение изучения возможностей использования различных лечебных режимов у лиц с НАЖБП и СД 2 типа.

В настоящей работе представлены данные проспективного исследования эффективности и переносимости у репрезентативной группы больных с НАЖБП и СД 2 типа нескольких режимов комбинированной медикаментозной терапии. Всем больным настойчиво советовали соблюдение стандартных рекомендаций по изменениям 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 HbA<sub>1c</sub> составляли 6,5-7,0%.

Среди наблюдавшихся 127 лиц с НАЖБП и СД 2 типа соответствовали разработанным критериям включения и исключения (см. Главу 2.1), дали информированное согласие на участие в исследовании и имели удовлетворительную приверженность, позволившую регулярно принимать назначенные лекарственные средства и исполнять рекомендации по изменению образа жизни 68 (53,5%). Средняя продолжительность наблюдения за этими больными составила  $6,7 \pm 1,3$  месяца. Протокол исследования ранее был представлен на Рисунке 2.3. После рандомизации (методом конвертов) были выделены группы А (33 больных), где в добавление к перечисленным выше рекомендациям больным назначали препарат эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале-форте, по 2 капсулы 3 раза в день до еды в сутки) в сочетании со статином в низких дозах (аторвастатин 10 мг/сут или розувастатин 5 мг/сут); и группа Б (35 больных), где использовали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозах по 750-1750 мг/сут в зависимости от массы тела, в сочетании с умеренными дозами статина (аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин 10-20 мг/сут), в 27

случаях также использовали эзетимиб (в стандартной дозе 10 мг/сут). Независимо от этого подразделения на группы А и Б, в соответствии с протоколом исследования эти же больные были вторично рандомизированы с выделением групп В и Г. При этом больным из группы В (31 человек) дополнительно назначали спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут утром до еды, а лицам из группы Г (37 больных) – препараты витамина Е в дозе 200-400 мг/сут во время или после еды. Среди сахароснижающих средств из этих 68 больных метформин получали 43 человека, препараты сульфонилмочевины – 16, ингибиторы дипептидил пептидазы-4 – 6, тиазолидиндионы – 6, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (дапаглифлозин – 10 мг/сут) – 19 человек, препараты и аналоги инсулина – 25 человек. Все вошедшие в исследование больные не имели общепринятых противопоказаний к назначению предусмотренных протоколом препаратов. В последующем на 2, 4, 8, 16, 24 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.

## **5.2 Результаты лечебной тактики у лиц групп А и Б**

В таблице 5.1. представлена характеристика больных групп А и Б до начала лечения. Как видно из таблицы, больные этих групп по представленным в ней показателям существенно не различались (все  $p > 0,05$ ).

Таблица 5.1 - Сравнительная характеристика больных групп А и Б

Показатели	Группа А (n = 33)	Группа Б (n = 35)
Возраст, лет	57,6 ± 7,9	59,3 ± 8,2
Мужчины, n (%)	14 (42,4)	15 (42,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,4 ± 5,1	28,9 ± 5,3
Отношение окружности талии к окружности бедер > 0,90, n (%)	21 (63,6)	24 (68,6)
Отношение АСТ / АЛТ	0,93 ± 0,17	0,89 ± 0,21
Отношение АСТ / АЛТ > 1, n (%)	9 (27,3)	10 (28,6)
Индекс NFS > 0,676, n (%)	6 (18,2)	8 (22,6)
Ультразвуковая шкала US-FLI	4,19 ± 0,51	4,24 ± 0,60
HbA <sub>1c</sub> , %	8,31 ± 1,13	8,39 ± 1,17
Давность СД 2 типа, лет	9,52 ± 2,71	8,79 ± 2,86
НОМА-IR > 4, n (%)	26 (78,8)	28 (80,0)
НОМА-В < 60, n (%)	14 (42,4)	17 (48,6)
Холестерин липопротеинов низкой плотности > 5 ммоль/л, n (%)	22 (66,6)	26 (74,2)
Высококочувствительный С-реактивный белок > 5 МЕ/л	18 (54,5)	21 (60,0)
Микрососудистые осложнения СД 2 типа, n (%)	18 (54,5)	22 (62,8)
Макрососудистые осложнения СД 2 типа, n (%)	7 (21,2)	9 (25,7)

Примечание. Статистически значимых различий между группами по представленным показателям не выявлено, все  $p > 0,05$ .

Обращают на себя внимание значительная распространенность абдоминального ожирения (с отношением окружности талии к окружности бедер > 0,90 у 63,6-68,6%), достаточно высокая частота повышенного

индекса NFS (при уровне  $> 0,676$  отражающего фибротические изменения в печени – у 18,8-22,6%), существенная распространенность инсулинорезистентности (при индексе HOMA-IR  $> 4$  – у 78,8-80%), выраженного повышения уровней холестерина липопротеинов низкой плотности ( $> 5$  ммоль/л – у 66,6-74,2%) и повышения уровней высокочувствительного С-реактивного белка ( $> 5$  МЕ/л – 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.

Лечение в обеих этих группах характеризовалось удовлетворительной переносимостью. Несмотря на широко известные для статинов и эзетимиба возможности повышения уровней аминотрансфераз, у наблюдавшихся больных это не явилось тяжелым препятствием для применения этих препаратов. Здесь следует подчеркнуть, что учитывая потенциальные гепатологические побочные эффекты гиполипидемических препаратов, больным на период наблюдения особенно настойчиво рекомендовали полностью воздерживаться от употребления алкоголя. Учитывая удовлетворительную переносимость этих лекарственных средств, можно предполагать, что больные этой рекомендации в основном следовали. В ходе лечения повышение концентраций АЛТ и/или АСТ в начале лечения либо в процессе титрования дозы статинов чаще наблюдалось в группе Б в сравнении с группой А (соответственно, 15 больных – 42,9% против 10 больных – 20,3%,  $p < 0,05$ ). В 3 случаях (8,6%) в группе Б имело место повышение уровней аминотрансфераз в  $\geq 3$  раза выше в сравнении с верхней границей нормы; подобного увеличения их содержания среди больных группы А отмечено не было. Во всех наблюдениях обсуждаемый побочный эффект имел транзиторный характер и устранялся при уменьшении дозы

статины в 2 раза (в 2 случаях потребовалась 2-недельная пауза в приеме статины); в последующем при регулярном контроле лабораторных показателей дозу статины во всех этих случаях удавалось вернуть к предусмотренной протоколом исследования без повторного повышения уровней печеночных ферментов. Миалгии, преимущественно в голенях и бедрах, умеренные по выраженности и также проходящие по характеру, имели место в ходе лечения у 4 (11,4%) больных группы Б, их не было ни в одном наблюдении из группы А. Они также устранялись при снижении дозы статины при последующем осторожном и медленном возобновлении предусмотренной дозы под лабораторным контролем (в т. ч. с оценкой уровней креатинкиназы). Примечательно, что все 4 больных с проходящими миалгиями ранее в молодости имели эпизоды травматизации этих групп мышц, связанные со спортивными нагрузками. При рассмотрении переносимости лечения, отметим диспептические явления (тошноту, снижение аппетита, диарею) у 7 (21,2%) больных группы Б и у 8 (22,8%) – группы А; все эти явления также были нестойкими, их выраженность была небольшой и не потребовала изменения лечебной программы.

Проводимое комбинированное лечение сопровождалось в обеих группах благоприятными изменениями изучавшихся показателей. Так, средние значения баллов по ультразвуковой шкале US-FLI в группе А снизились за период наблюдения с  $4,19 \pm 0,51$  до  $3,87 \pm 0,32$ , в группе Б соответственно с  $4,24 \pm 0,60$  до  $3,79 \pm 0,34$ ; величины индекса НОМА-В в группе А повысились с  $68,3 \pm 18,6$  до  $76,8 \pm 14,9$ , в группе Б соответственно с  $66,7 \pm 17,9$  до  $78,9 \pm 15,7$  (различия всех конечных значений в сравнении с исходными достоверны,  $p < 0,05$ ; между группами различия не значимы).

Важно, что по некоторым важным показателям больные группы Б демонстрировали более выраженную позитивную динамику, что представлено на рисунках 5.1 и 5.2.

Как видно из рисунка 5.1, динамика значений АЛТ в группе Б за время лечения (исходно медиана этого показателя составила 33,7 Ед/л [1 и 3

квартили соответственно 28,4; 49,8 Ед/л], при завершении наблюдения соответственно 26,3 [23,1; 36,5] Ед/л,  $p < 0,05$ ) оказалась более благоприятной в сравнении с группой А (соответственно начальные значения 35,2 [27,3; 52,4], конечные 31,5 [24,9; 46,2] Ед/л,  $p > 0,05$ ).

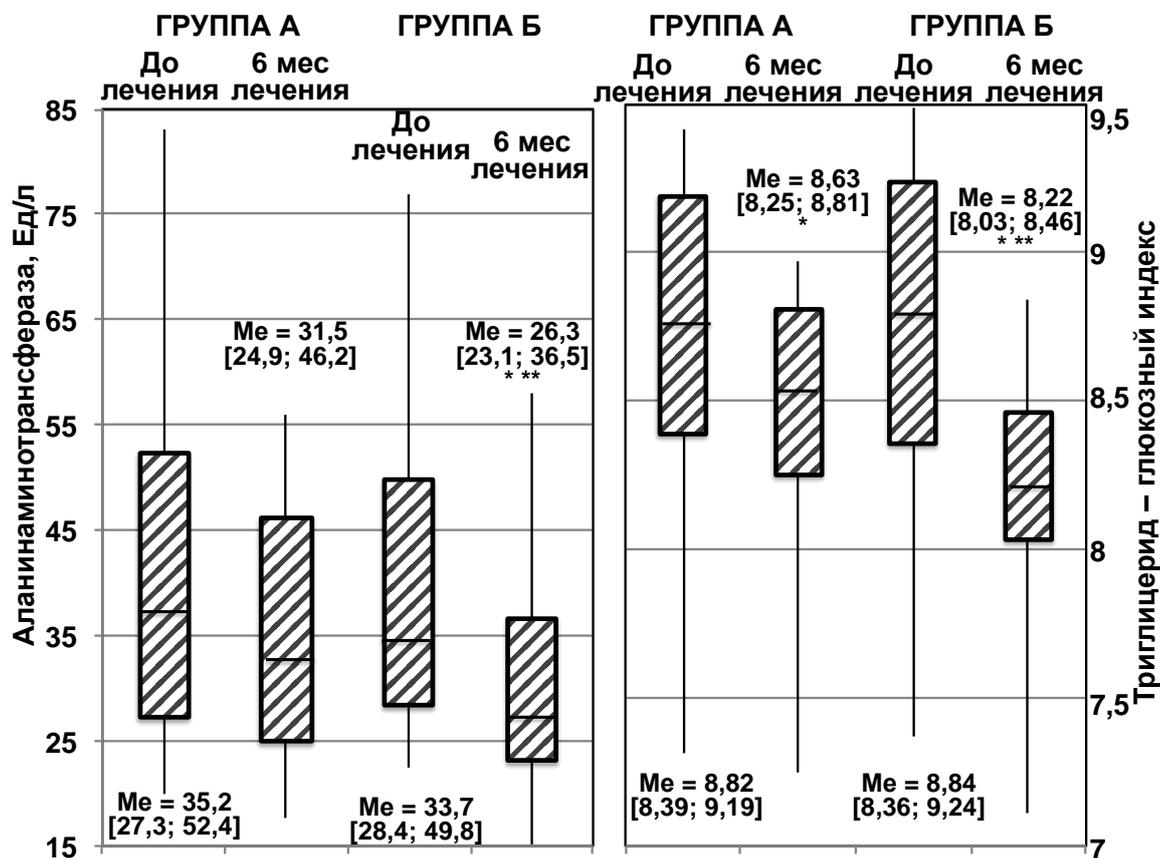


Рисунок 5.1 - Динамика уровней АЛТ (слева) и триглицеридно-глюкозного индекса (справа) у больных групп А и Б в процессе лечения

Примечания: данные представлены в виде диаграмм типа «коробок с усами – box-and-whiskers plot» для улучшения визуализации асимметрии характера распределения показателей (указаны значения медианы, 1 и 3 квартилей – 25-го и 75-го перцентилей, соответственно, а также минимум и максимум).

\* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между группами А и Б достоверны,  $p < 0,05$ .

Важным новым показателем инсулинорезистентности в настоящее время признается триглицеридно-глюкозный индекс, объединяющий

простоту и доступность с устойчивыми корреляциями при СД 2 типа и метаболическом синдроме с сердечно-сосудистым прогнозом, риском микрососудистых осложнений и, возможно, также вероятностью формирования НАЖБП. Значения этого параметра на фоне лечения более благоприятно изменялись в группе Б в сравнении с группой А. Так, в группе Б исходно медиана триглицеридно-глюкозного индекса составляла 8,84 [8,36; 9,24], при завершении наблюдения - 8,22 [8,03; 8,46],  $p < 0,05$ ; в группе А динамика составила соответственно 8,82 [8,39; 9,19] и 8,63 [8,25; 8,81],  $p < 0,05$ ; при этом различия конечных значений между группами также оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

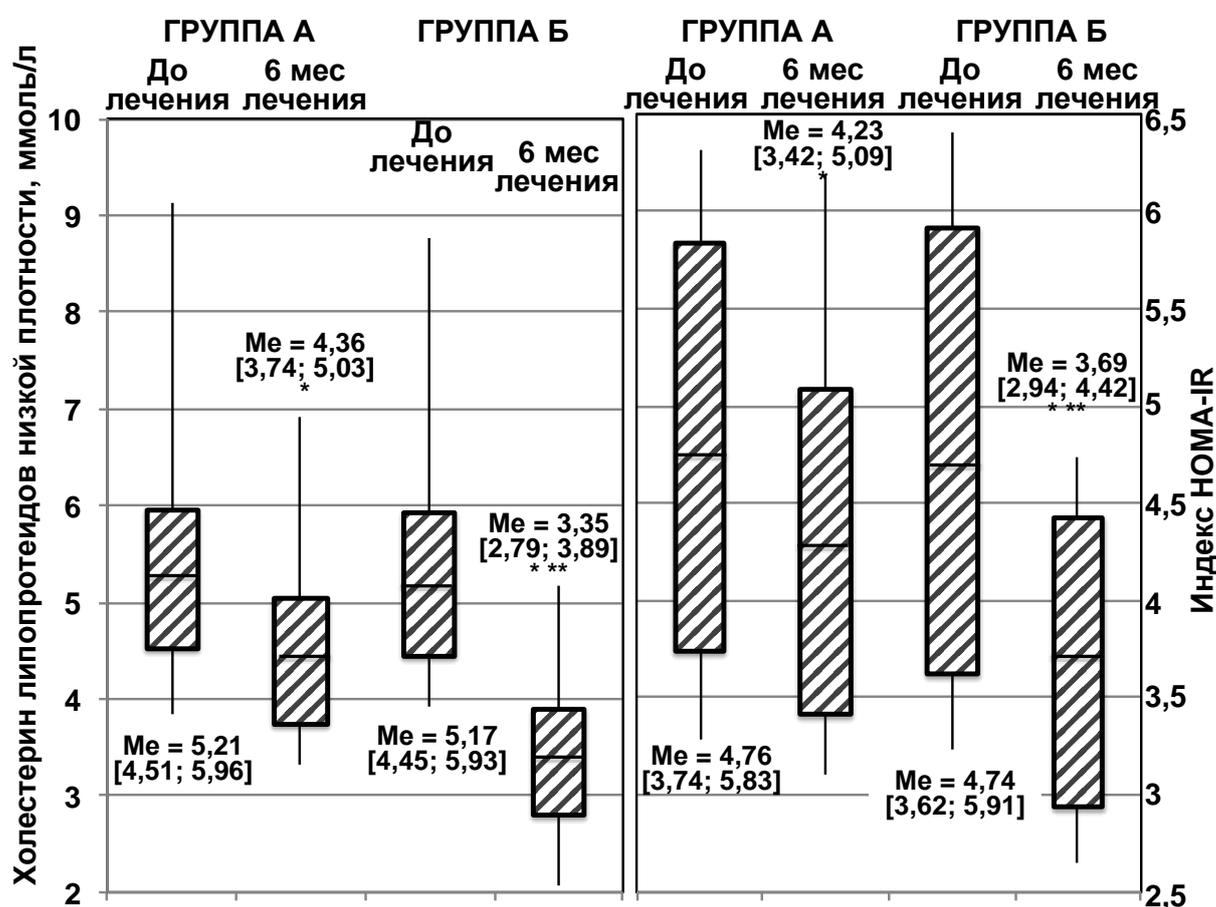


Рисунок 5.2 - Динамика уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (слева) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (справа) у больных групп А и Б в процессе лечения

Примечания: те же, что на рисунке 5.1. \* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между группами А и Б достоверны,  $p < 0,05$ .

Ожидаемо более выраженный гиполипидемический эффект также был достигнут в группе Б в сравнении с группой А (где дозы статинов были ниже и не использовался эзетимиб). Так, если в группе Б исходные значения холестерина липопротеинов низкой плотности составляли 5,17 [4,45; 5,93] ммоль/л, а при завершении наблюдения они были 3,35 [2,79; 3,89] ммоль/л,  $p < 0,05$ , то в группе А снижение этого показателя на фоне лечения хотя также было достоверным – с 5,21 [4,51; 5,96] до 4,36 [3,74; 5,03] ммоль/л,  $p < 0,05$ , но значительно менее выраженным. Наконец, более существенным была и степень снижения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группе Б (с 4,74 [3,62; 5,91] до 3,69 [2,94; 4,42] ммоль/л,  $p < 0,05$ ) в сравнении с группой А (соответственно с 4,76 [3,74; 5,83] до = 4,23 [3,42; 5,09] ммоль/л,  $p < 0,05$ ), см. Рисунок 5.2.

### 5.3 Результаты лечебной тактики у лиц групп В и Г

Независимо от подразделения на группы А и Б, как отмечалось выше, при повторной рандомизации больные были также подразделены на группы В и Г, которые получали соответственно спиронолактон или витамин Е. Характеристика этих групп представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Сравнительная характеристика больных групп В и Г

Показатели	Группа В (n = 31)	Группа Г (n = 37)
Возраст, лет	61,7 ± 9,3	56,4 ± 8,4 *
Мужчины, n (%)	13 (41,9)	16 (43,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,1 ± 4,9	27,9 ± 6,4
Отношение окружности талии к окружности бедер > 0,90, n (%)	21 (67,7)	24 (64,9)
Отношение АСТ / АЛТ	0,92 ± 0,20	0,88 ± 0,25
Отношение АСТ / АЛТ > 1, n (%)	11 (35,5)	8 (21,6) *
Индекс NFS > 0,676, n (%)	8 (25,8)	6 (16,2) *
Ультразвуковая шкала US-FLI	4,49 ± 0,57	3,94 ± 0,49 *

Продолжение табл. 5.2

НbA <sub>1C</sub> , %	8,41 ± 1,20	8,28 ± 1,21
Давность СД 2 типа, лет	10,91 ± 1,74	7,43 ± 2,51 *
НОМА-IR > 4, n (%)	27 (87,1)	27 (73,0) *
НОМА-В < 60, n (%)	16 (51,6)	15 (40,5) *
Креатинин, мкмоль/л	127,5 ± 28,6	112,7 ± 24,9 *
Калий, ммоль/л	4,72 ± 0,72	4,53 ± 0,81
Альдостерон > 60 пг/мл	11 (35,5)	9 (24,3) *
Микрососудистые осложнения СД 2 типа, n (%)	22 (71,0)	18 (48,6) *
Макрососудистые осложнения СД 2 типа, n (%)	6 (19,4)	10 (27,0)

Примечание. \* - различия между группами по соответствующим показателям достоверны,  $p < 0,05$

Как видно из этой таблицы, распределение больных по полу, доля лиц с ожирением и с макрососудистыми осложнениями диабета, а также средние величины индекса массы тела, отношения АСТ / АЛТ, НbA<sub>1C</sub> и калия крови между этими группами статистически значимо не различались. В то же время, лица из группы В в сравнении с теми, кто относился к группе Г, имели более высокие средние величины возраста ( $61,7 \pm 9,3$  против  $56,4 \pm 8,4$  лет), баллов по ультразвуковой шкале US-FLI ( $4,49 \pm 0,57$  против  $3,94 \pm 0,49$ ), давности диабета ( $10,91 \pm 1,74$  против  $7,43 \pm 2,51$  лет), уровней креатинина крови ( $127,5 \pm 28,6$  против  $112,7 \pm 24,9$  мкмоль/л), все  $p < 0,05$ .

Среди больных из группы В в сравнении с группой Г также оказались статистически значимо более высокими доли лиц с АСТ / АЛТ > 1 (35,5 против 21,6%), с уровнем индекса NFS > 0,676 (25,8 против 16,2%), индекса НОМА-IR > 4 (87,1 против 73,0%) и НОМА-В < 60 (51,6 против 40,5%), альдостерона > 60 пг/мл (35,5 против 24,3%), с микрососудистыми

осложнениями диабета (71,0 против 48,6%), все  $p < 0,05$ . Эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на случайный характер распределения больных, достигнуть сравнимости групп при повторной рандомизации по целому ряду параметров не удалось (в отличие от того, как это было получено для групп А и Б), что будет учитываться далее при интерпретации результатов наблюдения в группах В и Г.

Лечение в группах В и Г переносилось удовлетворительно. Побочные эффекты спиронолактона включали 3 (9,6%) случая умеренной транзиторной гиперкалиемии (скорректированной путем изменения пищевого рациона без коррекции дозы препарата), а также 2 (6,4%) случая умеренных диспептических явлений, которые также были небольшими по выраженности и преходящими. Случаев возрастания уровней креатинина крови на  $> 30\%$  в сравнении с исходными величинами, а также развития гинекомастии за время наблюдения отмечено не было. Среди побочных эффектов витамина Е следует отметить умеренные диспептические явления (тошнота, диарея) в 6 случаях (16,2%), все они устранились при снижении дозы препарата с 400 до 200 мг/сут. Следует подчеркнуть, что дозы обоих препаратов (спиронолактона и витамина Е), применявшихся в группах В и Г, были относительно невысокими (в практике лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса используются дозы спиронолактона до 150-200 мг/сут, при циррозе печени – до 300-400 мг/сут; максимальные дозы витамина Е составляют до 800-1000 мг/сут).

Результаты лечения в группах В и Г достаточно существенно различались по ряду значимых показателей. Хотя в обеих группах была отмечена сравнимая степень снижения величины  $HbA_{1c}$  (в группе В с  $8,41 \pm 1,20$  до  $7,34 \pm 0,92$  %, в группе Г – с  $8,28 \pm 1,21$  до  $7,31 \pm 1,14$  %, все  $p < 0,05$ ) при отсутствии статистически значимых изменений уровней креатинина (группа В – со  $127,5 \pm 28,6$  до  $129,4 \pm 27,2$  мкмоль/л, в группе Г соответственно со  $112,7 \pm 24,9$  до  $115,3 \pm 23,8$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ) и калия (группа В – с  $4,72 \pm 0,72$  до  $4,84 \pm 0,69$  ммоль/л, в группе Г соответственно с

4,53 ± 0,81 до 4,56 ± 0,73 ммоль/л,  $p > 0,05$ ), однако динамика других параметров имела достоверные отличия.

Рисунки 5.3 и 5.4 иллюстрируют изменения уровней тех показателей, динамика которых между группами В и Г значимо различалась.

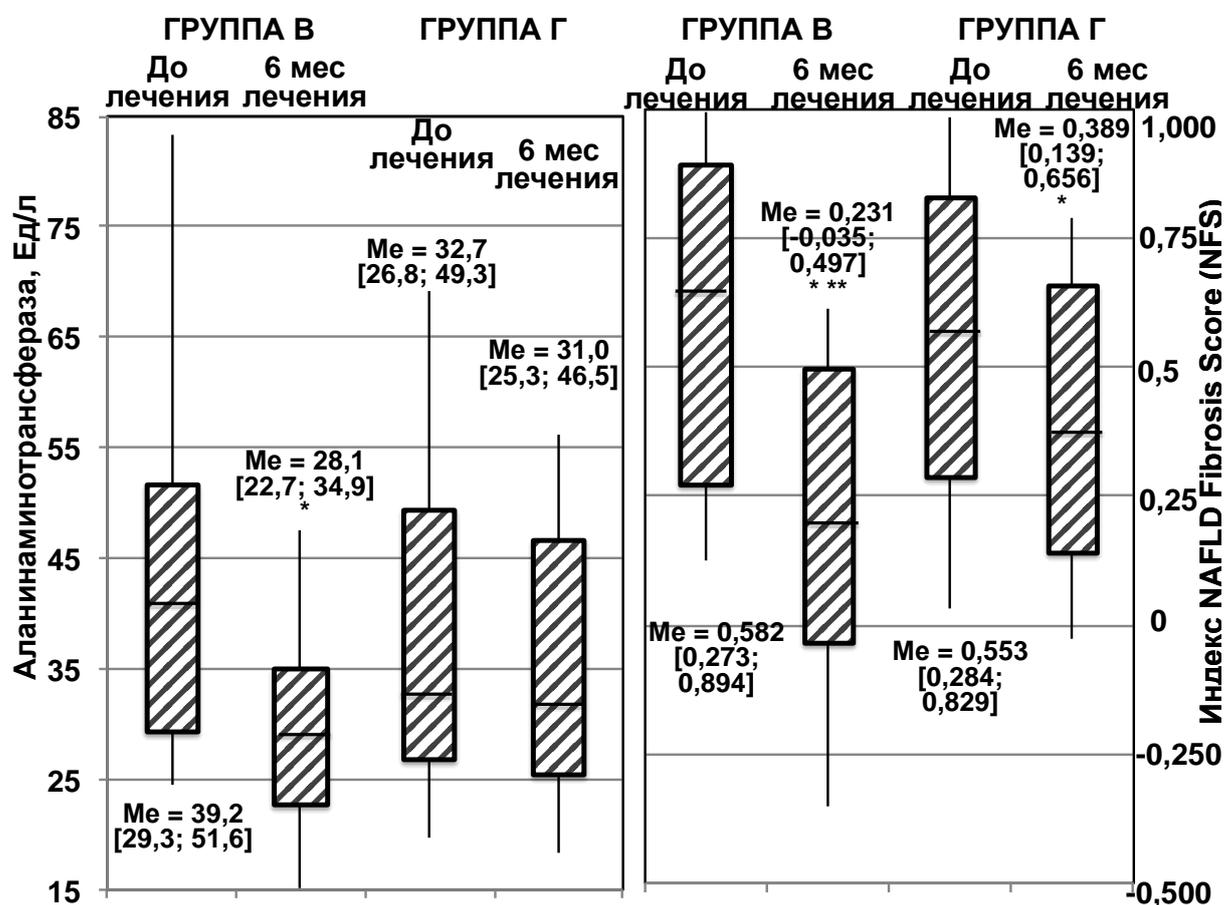


Рисунок 5.3 - Динамика уровней АЛТ (слева) и индекса NFS (справа) у больных групп В и Г в процессе лечения.

Примечания: те же, что на рисунке 5.1. \* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между группами В и Г достоверны,  $p < 0,05$

Так, если в группе Г в ходе лечения имела место лишь тенденция к снижению уровней АЛТ, не достигшая статистически значимой величины (исходные значения медианы этого показателя 32,7 [26,8; 49,3] Ед/л, при завершении наблюдения - 31,0 [25,3; 46,5] Ед/л,  $p > 0,05$ ), то в группе В

содержание АЛТ на фоне лечения достоверно снижалось (соответственно с 39,2 [29,3; 51,6] до 28,1 [22,7; 34,9] Ед/л,  $p < 0,05$ ). Примечательной также оказалась динамика индекса NFS (эмпирический клинико-лабораторный индекс вероятности наличия фибротической трансформации печени): в группе Г на фоне лечения степень снижения этого показателя (с 0,553 [0,284; 0,829] до 0,389 [0,139; 0,656],  $p < 0,05$ ), оказалась статистически значимо меньшей в сравнении с группой В (с 0,582 [0,273; 0,894] до 0,231 [-0,035; 0,497],  $p < 0,05$ ), различия конечных значений индекса NFS между группами В и Г были достоверны.

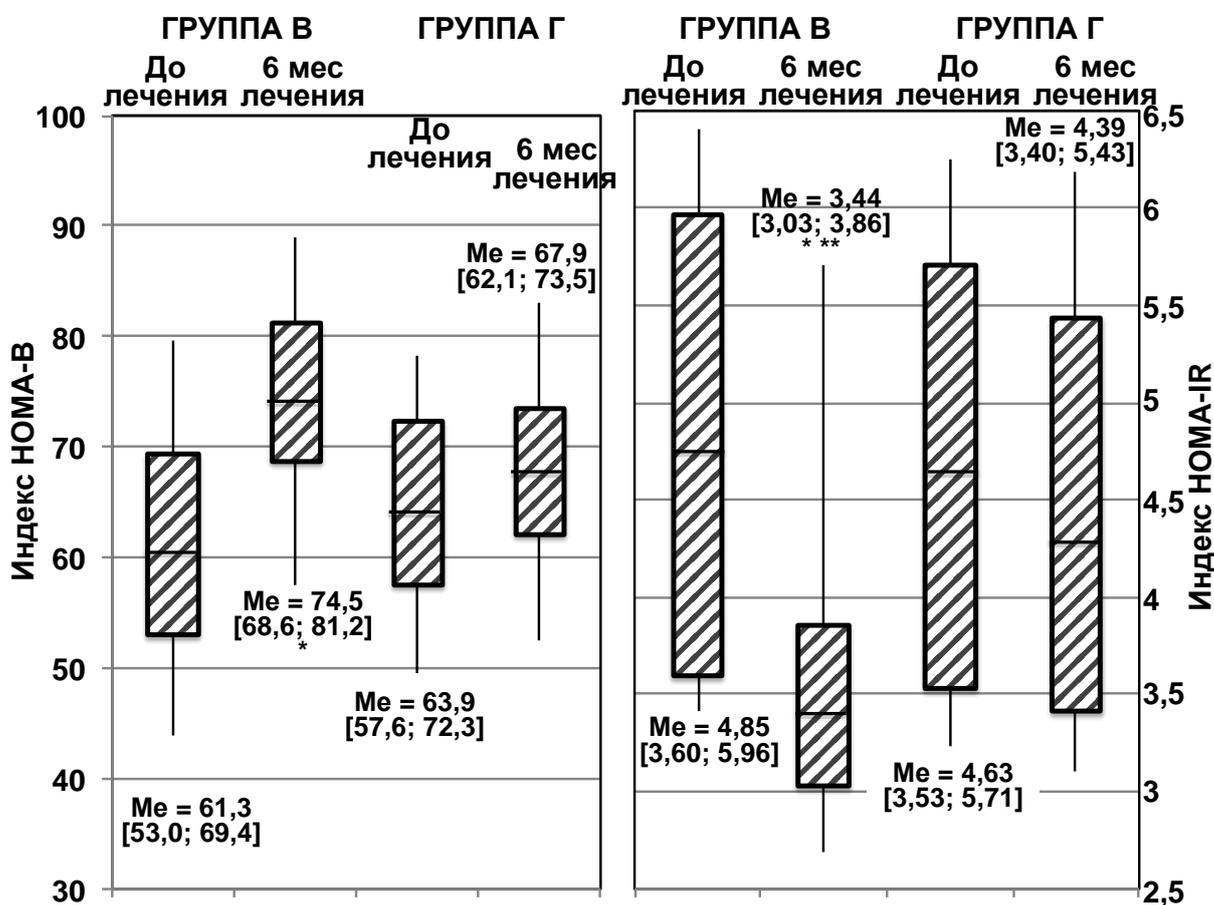


Рисунок 5.4 - Динамика уровней индекса НОМА-В (слева) и индекса НОМА-IR (справа) у больных групп В и Г в процессе лечения.

Примечания: те же, что на рисунке 5.1. \* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между группами В и Г достоверны,

$p < 0,05$

Как видно из рисунка 5.4, различия в характере изменений между группами В и Г были также отмечены и в значениях индексов НОМА-В и НОМА-IR. Для индекса НОМА-В, отражающего уровень функционирования  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, группа В продемонстрировала благоприятную динамику с достоверным повышением этого показателя в процессе наблюдения (с 61,3 [53,0; 69,4] до 74,5 [68,6; 81,2],  $p < 0,05$ ), при этом в группе Г подобные позитивные изменения выявлены не были (начальное значение этого индекса 63,9 [57,6; 72,3], конечное 67,9 [62,1; 73,5],  $p > 0,05$ ).

Изменения индекса НОМА-IR (характеризующего степень инсулинорезистентности) за время лечения в группе В также были благоприятными, с его статистически значимым снижением (с 4,85 [3,60; 5,96] до 3,44 [3,03; 3,86],  $p < 0,05$ ), в то время как в группе Г динамика этого показателя практически отсутствовала (начальное значение этого индекса 4,63 [3,53; 5,71], конечное 4,39 [3,40; 5,43],  $p > 0,05$ ).

Данные, представленные на рисунках 5.3 и 5.4, могут быть интерпретированы как свидетельства более благоприятного влияния лечения, включавшего спиронолактон (группа В) в сравнении с лечением, включавшим витамин Е (группа Г) на клиничко-лабораторные проявления НАЖБП при СД 2 типа.

При этом необходимо принять во внимание, что больные группы В исходно характеризовались рядом более неблагоприятных особенностей: они были старше, с более длительным течением диабета, более высоким уровнем баллов по ультразвуковой 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.

#### **5.4 Особенности применения дапаглифлозина у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа**

Далее охарактеризуем результаты лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа применительно к его сахароснижающей составляющей. С учетом данных литературы о наличии у представителей нового класса сахароснижающих средств – ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 ряда ценных вазо-, кардио- и ренопротекторных средств, а также опираясь на пока немногочисленные опубликованные данные о возможности у этих препаратов оказывать и позитивные эффекты при НАЖБП, авторы настоящего исследования сочли возможным проанализировать и относительно скромные по размеру собственные данные (представитель этого класса, дапаглифлозин, принимали лишь 19 больных), отдавая себе отчет в их предварительном характере.

Выполнено сравнение больных, наблюдавшихся в течение указанного выше периода времени ( $6,7 \pm 1,3$  месяца) и получавших предусмотренное протоколом комбинированное лечение (гепатопротекторы, статины, спиронолактон, витамин Е) в зависимости от сахароснижающей терапии. Выделены две подгруппы лиц – одна из них (19 человек) принимала дапаглифлозин (10 мг/сут), обычно в добавление к метформину; вторая (49 больных) дапаглифлозин не получала, а сахароснижающая терапия включала метформин, другие пероральные сахароснижающие средства, а также препараты и аналоги инсулина. По средним величинам возраста и в распределении по полу эти подгруппы оказались сравнимыми, они также не имели значимых отличий в уровнях индекса массы тела,  $HbA_{1C}$ , давности диабета, значениям АЛТ, величинам баллов по шкалам NFS и US-FLI, содержанию альдостерона крови. Переносимость дапаглифлозина оказалась вполне удовлетворительной. Ни в одном из случаев в течение периода наблюдения не возникло необходимости в отмене препарата в связи с развитием побочных эффектов.

Особо отметим отсутствие развития или учащения эпизодов мочевой инфекции в процессе применения дапаглифлозина (о чем сообщают литературные источники, и что связывают с развитием / усилением глюкозурии на фоне его приема).

На фоне лечения в обеих этих подгруппах отмечено сравнимое и отчетливое снижение уровней гликемии ( $HbA_{1c}$  в подгруппе дапаглифлозина снизился с  $8,38 \pm 1,24$  до  $7,29 \pm 1,33\%$ , в подгруппе других сахароснижающих средств – с  $8,30 \pm 1,18$  до  $7,41 \pm 1,45 \%$ , все  $p < 0,05$ , причем различия конечных значений между подгруппами недостоверны). Обе подгруппы характеризовались отчетливым снижением баллов ультразвуковой шкалы US-FLI, но степень этого снижения оказалась достоверно более значимой в подгруппе дапаглифлозина (с  $4,32 \pm 0,61$  до  $3,78 \pm 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), чем в подгруппе других сахароснижающих средств (с  $4,21 \pm 0,73$  до  $4,04 \pm 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), различия конечных значений этого показателя статистически значимо ниже в подгруппе дапаглифлозина,  $p < 0,05$ .

Рисунки 5.5 и 5.6 иллюстрируют изменения еще нескольких показателей, динамика которых в процессе лечения различалась между этими подгруппами.

Как видно из рисунка 5.5, в группе больных, получавших в составе комбинированной терапии дапаглифлозин, в процессе наблюдения было достигнуто статистически значимое уменьшение значений АЛТ (с  $34,6 [29,6; 51,3]$  до  $25,4 [23,2; 34,3]$  Ед/л,  $p < 0,05$ ), в то время как среди лиц, не принимавших дапаглифлозин, уровни АЛТ демонстрировали лишь тенденцию к снижению, не достигшую, однако, степени статистической достоверности (с  $35,8 [27,9; 50,6]$  до  $31,7 [25,9; 47,3]$ ,  $p > 0,05$ ).

Различия конечных значений АЛТ между подгруппами, получавшими и не получавшими дапаглифлозин, оказались значимыми,  $p < 0,05$ .

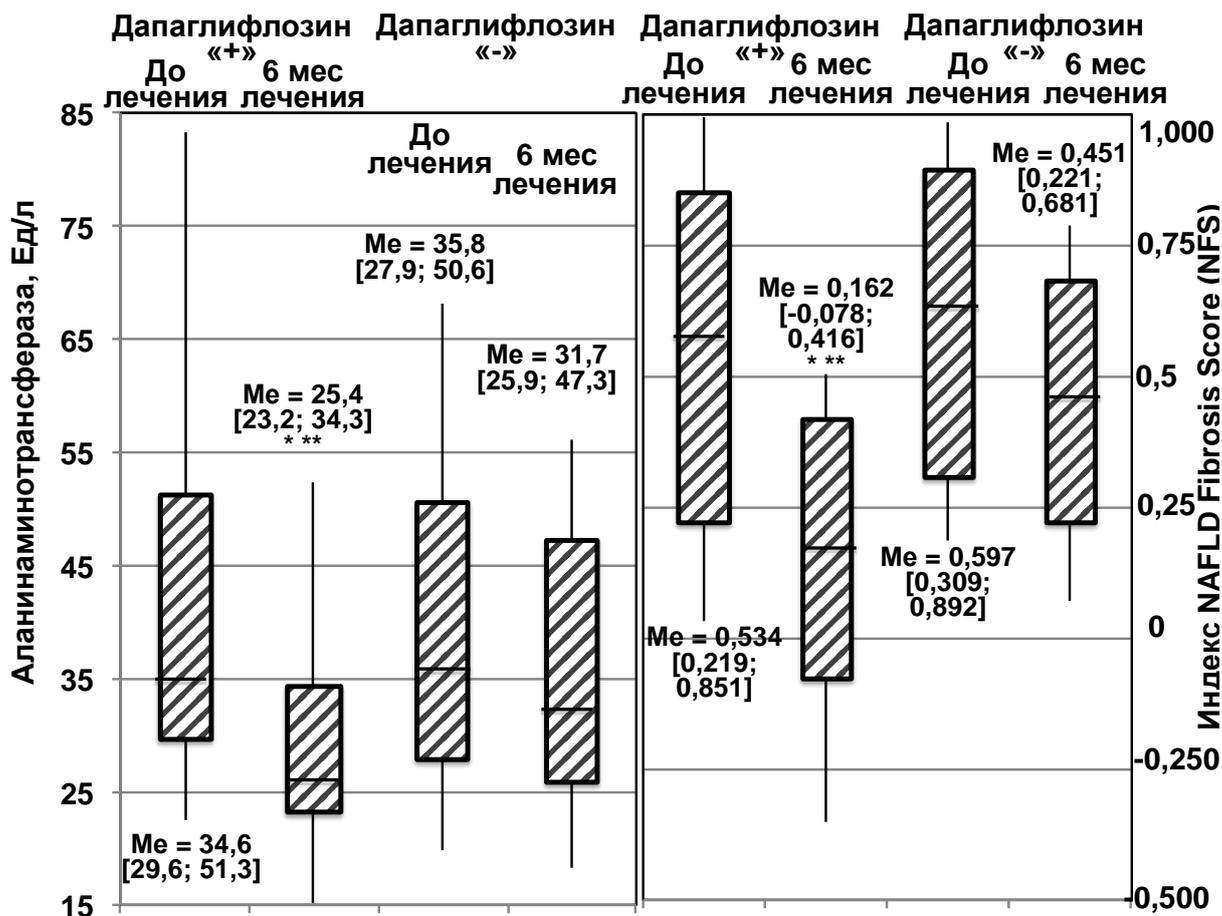


Рисунок 5.5 - Динамика АЛТ (слева) и индекса NFS (справа) у больных, получавших и не получавших дапаглифлозин.

Примечания: те же, что на рисунке 5.1. \* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между подгруппами достоверны,  $p < 0,05$

Лица, принимавшие дапаглифлозин, в ходе наблюдения также демонстрировали отчетливо более значимое снижение индекса NFS (с 0,534 [0,219; 0,851] до 0,162 [-0,078; 0,416],  $p < 0,05$ ) в сравнении с теми, кто дапаглифлозин не принимал (с 0,597 [0,309; 0,892] до 0,451 [0,221; 0,681],  $p > 0,05$ ), и здесь также конечные значения этого индекса между данными подгруппами оказались достоверными.

Как видно из рис. 5.6, ожидаемым результатом явилось более выраженное снижение систолического АД в подгруппе дапаглифлозина (со

145 [132; 160] до 135 [120; 145] мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ) в сравнении с подгруппой других сахароснижающих препаратов (со 148 [135; 162] до 142 [127; 157] мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ), различия конечных значений этого показателя между подгруппами оказались достоверными при  $p < 0,05$ . Отмеченная тенденция к уменьшению АД в подгруппе без дапаглифлозина может быть связана с более упорядоченным, чем ранее, соблюдением больными немедикаментозных и медикаментозных (в т. ч. вазопротекторных и гипотензивных) лечебных рекомендаций, а достоверное снижение АД в подгруппе дапаглифлозина – сочетанием этого же эффекта с его уже достаточно известным самостоятельным умеренным гипотензивным действием.

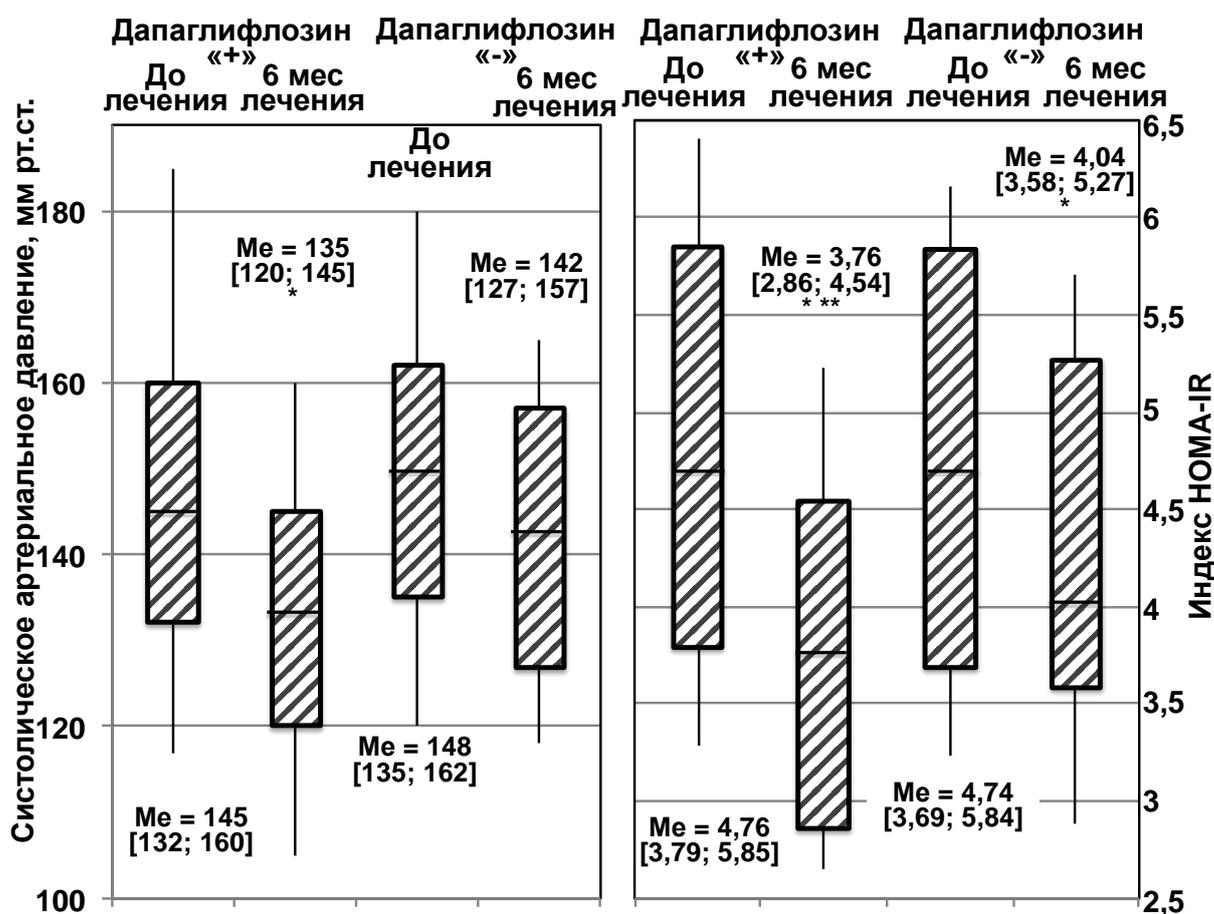


Рисунок 5.6 - Динамика уровней систолического АД (слева) и индекса НОМА-IR (справа) у больных, получавших и не получавших дапаглифлозин. Примечания: те же, что на рисунке 5.1. \* - различия между начальными и конечными значениями показателя достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия соответствующих значений показателя между подгруппами достоверны,  $p < 0,05$

В качестве позитивной характеристики дапаглифлозина можно рассматривать и более значительное снижение в процессе наблюдения индекса НОМА-IR среди больных, получавших этот препарат (с 4,76 [3,79; 5,85] до 3,76 [2,86; 4,54],  $p < 0,05$ ) в сравнении с теми, кто его не принимал (с 4,74 [3,69; 5,84] до 4,04 [3,58; 5,27],  $p < 0,05$ ), при этом различия конечных значений между этими подгруппами тоже оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

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 оказалось более эффективным.

Для этого были отобраны такие лица, у которых к моменту завершения наблюдения были достигнуты следующие условия: во-первых, имели место благоприятные сдвиги не менее 3 из следующих параметров – снижение уровней АЛТ, индексов NFS, US-FLI, НОМА-IR, триглицеридно-глюкозного, а также показателя транзистной эластометрии на  $> 20\%$  по сравнению с исходной величиной, повышение индекса НОМА-В на  $> 20\%$  в сравнении с исходной величиной; уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и/или триглицеридов на  $> 50\%$  в сравнении с исходной величиной; во-вторых, было достигнуто уменьшение уровней  $HbA_{1C}$  до значений  $< 7\%$ ; в третьих, переносимость применявшихся препаратов была удовлетворительной. Всего из 68 больных такое сочетание позитивных изменений печеночных параметров и индексов в сочетании с уменьшением инсулинорезистентности, устойчивым сахароснижающим эффектом и удовлетворительной переносимостью имело место у 32 (47,1%) больных.

При анализе с использованием критерия  $\phi$  – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также  $\chi^2$  критерия Пирсона не было выявлено статистически значимой связи между эффективностью лечения, с одной

стороны, и возрастом и полом больных, курением, уровнем отношения АСТ / АЛТ, величинами HbA<sub>1C</sub>, давностью диабета, наличием его микро- и макрососудистых осложнений, уровнями липидов крови, высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$ , антигена фактора Виллебранда, аполипопротеинов А и В, триглицеридно-глюкозного соотношения, индекса НОМА-В, а также применением витамина Е и препаратов эссенциальных фосфолипидов, все  $p > 0,05$ .

Таблица 5.3 - Связь между эффективностью комбинированного лечения больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, с одной стороны, и клинико-лабораторными и клинико-инструментальными особенностями больных, а также характером лечения, с другой стороны

Показатели	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p	Показатели	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p
Возраст	1,439; > 0,05	2,34; > 0,05	Микрососудистые осложнения СД	1,519; > 0,05	2,43; > 0,05
Пол	1,834; > 0,05	2,17; > 0,05	Макрососудистые осложнения СД	1,093; > 0,05	2,51; > 0,05
Курение	1,271; > 0,05	2,49; > 0,05	Альдостерон	2,496; < 0,05	5,76; < 0,05
Индекс массы тела	2,649; < 0,05	6,19; < 0,05	Интерлейкин-6	2,319; < 0,05	6,03; < 0,01
АСТ / АЛТ	1,941; > 0,05	2,11; > 0,05	Урсодезоксихолевая кислота	2,337; < 0,05	5,83; < 0,05
Индекс NFS	2,942; < 0,01	7,24; < 0,01	Умеренные дозы статинов /эзетимиб	2,439; < 0,05	5,94; < 0,05
Шкала US-FLI	2,734; <0,01	6,87; < 0,01	Спиринолактон	2,719; < 0,01	6,45; < 0,01
HbA <sub>1C</sub>	1,287; > 0,05	1,87; > 0,05	Витамин Е	1,560; > 0,05	2,27; > 0,05

Продолжение табл. 5.3

Давность СД 2 типа	1,234; > 0,05	1,69; > 0,05	Дапаглифлозин	2,383; < 0,05	5,39; < 0,05
-----------------------	------------------	-----------------	---------------	------------------	-----------------

В то же время, как показано в таблице 5.3, 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/м<sup>2</sup>, индекс NFS  $< 0,676$ , балл по шкале US-FLI  $\leq 4$ , индекс НОМА-IR  $< 4$ , концентрации альдостерона  $< 60$  пг/мл и интерлейкина-6  $< 7,5$  пг/мл, выбор среди лекарственных средств урсодезоксихолевой кислоты, умеренных доз статинов и эзетимиба, спиронолактона и дапаглифлозина.

### 5.5 Описание клинического случая

Приводим описание клинического случая, который описывает позитивный эффект комбинированной терапии на течение НАЖБП при СД 2 типа. Больная С, 58 лет, наблюдается в клинике на протяжении 4 лет. Диагноз СД 2 типа установлен 13 лет назад; около 8 лет имеет место артериальная гипертония; 4 года назад перенесла инфаркт миокарда без

зубца Q передней стенки левого желудочка, в последующем у больной имеется стабильная стенокардия II функционального класса, хроническая сердечная недостаточность II а стадии. 6 лет назад установлено наличие диабетической непролиферативной ретинопатии с умеренным темпом прогрессирования, 4 года назад – диабетической нефропатии без снижения функции почек, 3 года назад – гипотиреоза (по поводу которого получает адекватную заместительную терапию). Около 2 лет назад обращено внимание на снижение болевой и температурной чувствительности стоп. Индекс массы тела последние годы составляет 30-31 кг/м<sup>2</sup>, констатируется наличие метаболического синдрома. Спиртное не употребляет совершенно, не курит. Повышенные уровни АЛТ в крови (55-65 Ед/л) отмечаются в течение последних 5 лет, при ультразвуковом исследовании определяются проявления НАЖБП. К врачебным рекомендациям, касающимся изменений образа жизни и приему лекарственных препаратов весьма привержена, однако диетическую часть этих рекомендаций, несмотря на все усилия, получается соблюдать не в полной мере, ввиду чего уменьшить массу тела и добиться устойчивого контроля гликемии больной не удастся. HbA<sub>1c</sub> составляет 8,5-9,5% на фоне приема метформина и препаратов сульфонилмочевины. Также получает ацетилсалициловую кислоту, нитраты, эналаприл, периодически курсами – гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды без существенного улучшения уровней АЛТ). Статины ввиду опасений врача в отношении их потенциального воздействия на исходно повышенные уровни АЛТ ранее не назначались. Настоящее поступление в клинику связано с необходимостью коррекции лечения в условиях умеренного нарастания уровней гликемии и АЛТ при ухудшении общего самочувствия (общая слабость, утомляемость, ухудшение переносимости нагрузок).

При осмотре: правильного телосложения, избыточного питания, индекс массы тела 31,5 кг/м<sup>2</sup>. Отношение окружности талии к окружности бедер – 0,95. Небольшие отеки голеней. Над легкими везикулярное дыхание. АД –

150 / 95 мм рт.ст., пульс ритмичный, 88 ударов в минуту, мелодия сердца без особенностей. Язык умеренно обложен беловатым налетом, с отпечатками зубов по краям. Пальпация живота затруднена из-за развития подкожно-жирового слоя. Перкуторно печень на 4-5 см выступает из-под края реберной дуги.

Обследована: в общем анализе крови – без особенностей. В моче – протеинурия 0,6 г/сут, без изменений осадка мочи. Исходные биохимические показатели и индексы представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Данные обследования больной С, 58 лет

Показатели	До лечения	6 мес лечения	Показатели	До лечения	6 мес лечения
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5	29,6	САД, мм рт.ст.	150	135
АЛТ, Ед/л	57	28 *	Глюкоза, ммоль/л	13,7	7,4
АСТ, Ед/л	38	19	НbA <sub>1c</sub> , %	9,8	6,9 *
Билирубин общий, ммоль/л	22,6	18,4	Мочевая кислота, ммоль/л	435,4	289,7
ЛПНП, ммоль/л	5,2	2,8 *	Креатинин, мкмоль/л	110,4	98,6
ЩФ, Ед/л	63	57	ТТГ, мЕ/л	4,8	4,3
ГГТ, Ед/л	29	24	НОМА-IR	5,8	3,9 *
АСТ / АЛТ	0,67	0,68	НОМА-В	59	73 *
APRI	0,934	0,619	Тг-ГИ	9,2	8,1 *
FIB-4	1,74	1,67	US-FLI	6	4 *
NFS	0,654	0,342 *	Транзиентная эластометрия, кПа	5,4	4,2

Примечания: ТТГ – тиреотропный гормон; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Тг-ГИ – триглицеридно-глюкозный индекс; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; \* - динамика этих показателей в процессе наблюдения соответствует критериям эффективности проводимой терапии.

Как видно из этой таблицы, имели место значимая гипергликемия, умеренно повышенные уровни АЛТ и АСТ при значении индекса АСТ / АЛТ менее 1,0, практически нормальные значения билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, тиреотропного гормона, умеренные гиперурикемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, нормальное состояние функции почек, отсутствие повышения индексов, характеризующих повышение вероятности фибротической трансформации печени и умеренное повышение баллов ультразвукового индекса US-FLI.

Больная консультирована офтальмологом (непролиферативная ретинопатия умеренной степени выраженности), неврологом (диабетическая периферическая полинейропатия), эндокринологом (СД 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация; гипотиреоз, вероятно вызванный аутоиммунным тиреоидитом, компенсация). Электрокардиограмма: ритм синусовый, единичные желудочковые экстрасистолы; эхокардиографически: умеренная гипертрофия левого желудочка, фракция его выброса – 62%.

Данные исследования биомаркеров: высокочувствительный С-реактивный белок – 4,31 МЕ/л; альдостерон – 54,3 пг/мл; TNF- $\alpha$  – 6,9 пг/мл; интерлейкин-6 – 7,2 пг/мл; аполипопротеин А1 – 2,24 г/л; аполипопротеин В - 1,41 г/л.

Исходные данные транзгентной эластометрии составили 6,4 кПа. При компьютерной томографии печени: паренхима однородной структуры, ее плотность снижена (27 Нц, в сравнении с плотностью ткани селезенки – 44 Нц, соотношение этих показателей – 0,61), что свидетельствует о наличии стеатоза печени значительной выраженности.

Основной диагноз: НАЖБП, с умеренным повышением АЛТ и высокой вероятностью прогрессирования (по данным оценки с использованием предложенных факторов риска – их оказалось 8 из 15).

Сопутствующие диагнозы. Метаболический синдром, ожирение I степени, инсулинорезистентность, гиперурикемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия. Сахарный диабет, 2 тип,

тяжелое течение, субкомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек II стадии), диабетическая периферическая полинейропатия, диабетическая непролиферативная ретинопатия. Вторичный гипотиреоз, компенсация. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия функциональный класс II, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Принимая во внимание наличие у больной индекса массы тела  $< 32$  кг/м<sup>2</sup>, индекса NFS  $< 0,676$ , балл по шкале US-FLI  $< 4,5$ , концентрации альдостерона  $< 60$  пг/мл и интерлейкина-6  $< 7,5$  пг/мл, несмотря на высокие значения индекса НОМА-IR, а также учитывая отсутствие у нее противопоказаний к назначению комбинированной терапии, ей было рекомендовано лечение, включавшее применение УДХК в дозе 1500 мг/сут, аторвастатина в дозе 20 мг/сут в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, спиронолактон 25, а затем 50 мг/сут. В качестве сахароснижающих средств использовались метформин в увеличенной до 2000 мг/сут дозе, дапаглифлозин 10 мг/сут и гликлазид 60 мг/сут. Кроме того, больная продолжала прием ацетилсалициловой кислоты и левотироксина в прежних дозировках, эналаприл был заменен на лосартан 50 мг/сут, к лечению также добавлен индапамид-ретард 1,5 мг/сут. Дополнительно к этому особое внимание уделялось разъяснению важности соблюдения рекомендуемых диетических ограничений и снижения массы тела.

Назначенное комбинированное лечение больная переносила удовлетворительно, необходимости в отмене его компонентов или изменении их дозировок в ходе наблюдения не возникало. В первые 4 недели лечения имело место транзиторное повышение АЛТ до 74 Ед/л и АСТ до 50 Ед/л без значимого изменения уровней других печеночных ферментов и билирубина. Поскольку концентрации аминотрансфераз не были более чем в 3 раза выше уровня верхней границы нормы для этих показателей, дозы

гиполипидемических препаратов не были снижены, а в последующем имела место тенденция к снижению их величин.

На фоне лечения также отмечено появление устойчивой глюкозурии (что является стандартным эффектом дапаглифлозина), несмотря на это, при регулярном контроле общего анализа мочи возникновения эпизодов мочевого инфекции отмечено не было.

Лечение оказалось достаточно эффективным. Как видно из таблицы 5.4, на фоне предпринятого комбинированного лечения в сочетании с настойчивым воплощением немедикаментозных рекомендаций было достигнуто уменьшение индекса массы тела на  $1,9 \text{ кг/м}^2$  (на 6% в сравнении с исходным), снижение АД (систолического – на 15 мм рт.ст. – т.е. на 10% от исходного), также отмечено существенное уменьшение уровней АЛТ и АСТ (в 2 раза), отчетливое и устойчивое снижение гликемии, уменьшение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности, мочевого кислоты. Имела место также тенденция к умеренному уменьшению уровней билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. Обращает на себя внимание уменьшение значения индексов APRI, FIB-4 и NFS, триглицеридно – глюкозного индекса (на 0,9 – т.е. на 9,9%), индекса НОМА-IR (на 1,9 – т.е. на 32,8%), баллов по ультразвуковой шкале US-FLI (на 2 – т.е. на 33%) и показателя транзистентной эластометрии (на 1,2 – т.е. на 18,8%), а также повышение индекса НОМА-В (на 14 – т.е. на 23,7%). При повторном проведении компьютерной томографии отмечено уменьшение степени снижения плотности паренхимы печени (39 Нц, в сравнении с селезенкой – 41 Нц, соотношение между ними – 0,95), что трактовалось как уменьшение степени выраженности стеатоза печени. Представленная динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей в сочетании с данными об удовлетворительной переносимости назначенного лечебного режима свидетельствуют о его достаточной эффективности и безопасности.

В завершение изложения настоящей главы, считаем важным выделить следующие существенные моменты. Полученные в данном исследовании результаты базируются на проспективном наблюдении, длившемся в среднем более полугода, за достаточно гомогенной группой из 68 больных с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, получавших наряду со стандартными немедикаментозными подходами, а также вазо- и кардиопротекторной терапией различные варианты комбинированного лечения.

Установлены более значимые гепатопротекторные и благоприятные метаболические эффекты у комбинации УДХК с умеренными дозами статинов и эзетимибом в сравнении с эссенциальными фосфолипидами в сочетании с низкими дозами статинов. При этом подтверждена удовлетворительная переносимость статинов и эзетимиба у этой достаточно противоречивой для применения гиполипидемических препаратов категории больных. Кроме того, у лиц с НАЖБП и СД 2 типа продемонстрированы более значимые позитивные эффекты спиронолактона в сравнении с витамином Е, а также дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами, при вполне удовлетворительной переносимости всех использованных лекарственных режимов.

Разработаны и обоснованы критерии эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа, которые 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.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), как и сахарный диабет (СД) 2 типа представляют серьезные общемедицинские проблемы, выходящие далеко за рамки собственно гепатологии и эндокринологии [31, 96, 109, 131]. Оба эти состояния часто предрасполагают к развитию друг друга, нередко встречаются в комбинации, ассоциируются с разнообразными коморбидными состояниями и осложнениями, взаимно отягощают течение и прогноз [8, 12, 96]. Несмотря на столь тесную взаимосвязь, существующую между НАЖБП и СД 2 типа, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными, что мотивирует продолжение исследований в этой области [56, 103]. Так, весьма ограничены 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 [35, 40, 127]. Неоднозначны трактовки связи клинико-лабораторных и инструментальных проявлений стеатоза и фиброза печени с биохимическими и метаболическими изменениями, ассоциированными с СД 2 типа [71].

Несмотря на длительное и широкое исследование различных лечебных режимов, исследовавшихся как при НАЖБП, так и при СД 2 типа, выбор подходов к лечению для лиц с комбинацией этих нарушений пока вынужденно базируется на некрупных исследованиях, включавших обычно небольшие количества больных, контингент которых нередко весьма гетерогенен [5, 62, 109]. Все это не позволяет адекватно прогнозировать как течение НАЖБП при СД 2 типа, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий [8, 31].

С учетом высокой актуальности продолжения изучения проблемы взаимосвязи НАЖБП и СД 2 типа, целью настоящего исследования явилось

установление факторов риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа и определение критериев эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения.

В работе были поставлены следующие задачи:

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 транзистентной 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- $\alpha$ , 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.

В соответствии с этими целью и задачами в проспективное наблюдение вошли 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 его диагноза) 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 [7, 61, 148], 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 [148, 160], 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 [20].

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 аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина (включая общий, прямой и непрямой), глюкозы и гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1C}$ ), креатинина, мочевой кислоты, параметров липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и 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 ( $TNF-\alpha$ ), 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,  $TNF-\alpha$ , 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 клинико-лабораторных индексов, включая отношение АСТ / АЛТ, индекс APRI, индекс FIB-4 и индекс NFS [13, 86, 136]. Также подсчитывали ряд индексов, характеризующих особенности метаболических нарушений у больных с СД 2 типа, в том числе индекс инсулиночувствительности НОМА-IR, индекс глюкозотоксичности НОМА-В, триглицеридно-глюкозный индекс [20, 30].

Для установления наличия и особенностей коморбидных факторов проводились осмотры больных смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург), при необходимости по общепринятым методикам выполнялись соответствующие дополнительные исследования [30].

При определении 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 [90, 105, 127].

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства в соответствии со стандартным протоколом выполняли у всех больных, в т. ч. неоднократно в динамике. Для оценки ультразвуковых характеристик, ассоциированных с наличием стеатоза печени, использовали подсчет ультразвукового индекса US-FLI [160]. 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. 72 больным с целью оценки наличия и степени выраженности стеатоза печени выполняли спиральную компьютерную томографию. Особое внимание обращали на определение рентгенологической плотности печени и ее отношение к рентгенологической плотности селезенки [45] (Wells M. et al.).

Пункционную биопсию печени с использованием стандартных рекомендаций под ультразвуковым контролем выполняли 12 больным с НАЖБП и СД 2 типа, во всех случаях показанием являлась необходимость в дифференциальной диагностике НАЖБП с другими заболеваниями печени. Для оценки степени выраженности ассоциированных с НАЖБП изменений структуры ткани печени использовали шкалу NAS [106].

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 [119, 164].

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  $HbA_{1C}$  составляли 6,5-7,0% [20]. 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. Эти 68 больных вошли в запланированное перекрестное рандомизированное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности комбинированного гиполипидемического, гепатопротекторного и сахароснижающего лечения.

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

транзиентной эластометрии на  $> 20\%$  по сравнению с исходной величиной, повышение индекса НОМА-В на  $> 20\%$  в сравнении с исходной величиной; уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и/или триглицеридов на  $> 50\%$  в сравнении с исходной величиной; во-вторых, уменьшение уровней  $HbA_{1C}$  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. Для всех примененных тестов уровень  $p < 0,05$  считали значимым.

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  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; 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,  $HbA_{1C}$ , мочевой кислоты и креатинина, а также более значительный стаж курения. Уровни общего холестерина  $> 6,0$  ммоль/л имели место у 61,4% больных, холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 4,8$  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 гипертонией, гипер- и дислипидемией, гиперурикемией и курением, с другой стороны [9, 16, 42, 55, 105,]; они подчеркивают особенно выраженную при сочетании с СД 2 типа тенденцию для формирования многокомпонентных

кластеров факторов печеночного и сосудисто-эндотелиального риска [40, 71, 144].

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 [90, 105, 127]. 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 процессов (в особенности, связанных с гипергликемией и гиперлипидемией) [9, 100].

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 [1, 50, 101]. 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. Выявлены достоверно более высокие концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и липопротеина (а), и отчетливо более низкие величина 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 [9, 25, 132]; также возможно, что взаимосвязь между этими факторами имеет двунаправленный характер.

Больные с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа имели 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. 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 [11, 12, 59].

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  $HbA_{1c}$ , давностью диабета, индексами HOMA-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  $< 40$  HU – в 63,9%, разница в плотности печени и селезенки  $> 10$  HU – в 79,2% случаев. Снижение плотности печени, рассматриваемое как свидетельство стеатоза, имело связь с рассмотренными выше 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. С учетом достаточно

значимой ограниченности литературных данных, касающихся сравнения клинико-лабораторных и инструментальных особенностей НАЖБП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа [56, 62, 103], представленные в работе данные являются важным дополнением к уже опубликованной информации. Полноценное обследование рассматриваемой категории больных с использованием современных методов и подсчетом информативных индексов позволяет адекватно оценивать выраженность стеатоза и фиброза печени; полученные данные важно использовать для улучшения прогнозирования течения НАЖБП при СД 2 типа.

Особое место при обсуждении проблемы НАЖБП занимают вопросы коморбидности, в том числе сочетания печеночного стеатоза / фиброза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистым ремоделированием, микрососудистыми осложнениями диабета и гипотиреозом [35, 53, 90, 91, 100].

Особого внимания заслуживает взаимоотношение НАЖБП и метаболического синдрома. Последним понятием обозначают сочетание нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, а также артериальной гипертензии, причинно связанное с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [20]. Метаболический синдром характеризуется многочисленными «перекрестами» («наложениями», «overlaps») с такими родственными в патофизиологическом отношении состояниями, как СД 2 типа, ожирение, ишемическая болезнь сердца, дислипидемии, НАЖБП, подагра, синдром поликистозных яичников и другие [163]. Рядом исследователей НАЖБП рассматривается как «печеночное проявление метаболического синдрома» [11, 131]. Рассмотрим связь НАЖБП с некоторыми компонентами этого синдрома.

Одним из частых его проявлений является увеличение объема висцерального жира с повышением массы тела и развитием ожирения. Ожирение часто представлено и при СД 2 типа. Имеются данные о тесной связи между ожирением и НАЖБП. Так, показано, что 70-80% лиц с

ожирением имеют НАЖБП, а у 15-30% присутствует неалкогольный стеатогепатит. При избыточной массе тела биохимические и ультразвуковые проявления НАЖБП имеются примерно в 65% случаев, что примерно в 2-2,5 раза выше в сравнении с лицами, имеющими нормальные уровни массы тела. Связь между ожирением и НАЖБП разнообразна и не вполне ясна, обсуждается роль нарушенного при ожирении баланса так называемых «органоктинов» (включая адипокины, миокины, кишечные цитокины, остеоктины) со смещением их равновесия в сторону провоспалительных и профибротических влияний, что в свою очередь способствует в ткани печени процессам локального воспаления, нарушениям функции макрофагов и образования экзосом, повышению накопления липидов, фибротическим процессам, и в конечном итоге приводит к формированию и прогрессированию НАЖБП [16, 52, 99, 113].

Гиперурикемия – частый компонент метаболического синдрома; ее распространенность также повышена при ожирении, СД 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклеротических сосудистых поражениях, а также при НАЖБП. Гиперурикемия признается важным независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Показано, что частота гиперурикемии среди лиц с НАЖБП может достигать 70-80%, что примерно в 2 раза выше, чем при отсутствии поражений печени. Механизм связи между НАЖБП и гиперурикемией активно обсуждается в литературе. Показано, что ураты оказывают прооксидантные и провоспалительные эффекты на жировую ткань. У лиц с НАЖБП часто выявляют повышение уровней ксантиновой оксидазы, а ингибирование этого фермента рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень при НАЖБП. Ураты могут повышать накопление жира в печени вследствие различных механизмов, включая прямые и опосредованные эффекты на эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, активацию NLRP3-инфламмосом, влияние на НАДФ-оксидазу, повышение оксидативного стресса, нарушения функции макрофагов и др. [55].

Артериальная гипертония – важный компонент метаболического синдрома. Она тесно связана и с наличием СД 2 типа – с одной стороны, она имеется у половины лиц с диабетом, с другой стороны, СД 2 типа присутствует примерно у 20% больных с артериальной гипертонией. Продемонстрирована и значимая ассоциация артериальной гипертонии с НАЖБП. Показано, что до 50% больных с артериальной гипертонией могут иметь НАЖБП, кроме того, распространенность артериальной гипертонии среди лиц с НАЖБП в 1,5-3 раза выше в сравнении с общей популяцией. Тесные и многообразные связи НАЖБП с артериальной гипертонией, СД 2 типа и иными компонентами метаболического синдрома позволяют ряду исследователей обозначать НАЖБП как «мультисистемное заболевание с поражением различных внепеченочных органов» [105]. Этот широкий спектр неблагоприятных системных эффектов считают связанным с развитием или усилением на фоне НАЖБП инсулинорезистентности, оксидативного стресса, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, эндотелиальной дисфункции, хронического субклинического воспаления; подчеркивается, что перечисленные эффекты непосредственно определяют и развитие артериальной гипертонии. В последние годы в число важных патофизиологических факторов, объединяющих НАЖБП и артериальную гипертонию, включают также дисбиоз кишечника (нарушения микробиоты), а также генетические и эпигенетические механизмы [15, 139].

Общеизвестна тесная ассоциация НАЖБП с дислипидемией (особенно, гипертриглицеридемией и снижением уровней холестерина липопротеинов высокой плотности), что рассматривается как мощный фактор риска развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений. Гипер- и дислипидемия усугубляются метаболическими нарушениями, присущими диабету. Перечисленным компонентам метаболического синдрома нередко сопутствуют такие состояния, как синдром обструктивного апноэ сна, колоректальный рак, остеопороз, псориаз, эндокринопатии, синдром склерокистозных яичников. Ввиду частого

наличия подобных комбинаций, для лиц с НАЖБП типично наличие повышенного сердечно-сосудистого риска. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных с НАЖБП [40, 127].

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. Так, с уровнем индекса массы тела больных с НАЖБП оказались связаны концентрации АЛТ, значения индексов APRI, NFS, шкалы US-FLI, параметров ультразвуковой транзиентной эластометрии, триглицеридно-глюкозного индекса. Кроме того, отмечены связи индексов NFS, НОМА-IR, НОМА-B, а также уровней высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$  и интерлейкина-6 с таким маркером, как отношение окружности талии к окружности бедер. Перечисленные данные отражают тесный характер связи между ожирением и НАЖБП у больных с СД 2 типа. 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 [12, 55, 81, 130]. Это же сложное и многофакторное взаимодействие лежит в основе отмеченных связей клинико-лабораторных и инструментальных показателей НАЖБП с артериальной гипертонией и гиперлипидемией. 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 [117, 126] и собственным данным авторов, он может

явиться ценным и недорогим индексом, применимым для оценки особенностей НАЖБП при СД 2 типа.

Уровни общего холестерина  $> 6,0$  ммоль/л имели место у 61,4% больных, холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 4,8$  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 гипертонией, гипер- и дислипидемией, гиперурикемией и курением, с другой стороны [9, 42, 55, 100, 105]; они подчеркивают особенно выраженную при сочетании с СД 2 типа тенденцию для формирования многокомпонентных кластеров факторов печеночного и сосудисто-эндотелиального риска [40, 71, 144].

Обширны связи НАЖБП с макрососудистыми осложнениями СД 2 типа. Одним из них является ИБС. СД 2 типа и ИБС настолько тесно взаимосвязаны в патофизиологическом и клиническом плане, что ряд специалистов высказывают мысль о «неизбежности развития коронарных поражений при диабете». СД, особенно при неудовлетворительном контроле гликемии, является важнейшим фактором прогрессирования хронической ИБС. СД и ИБС взаимно отягощают течение друг друга. В развитии ИБС при СД 2 типа важную роль играют инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения, хроническое воспаление, оксидативный стресс; также существенное значение имеют такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание, ожирение. Как видно, во многом это те же факторы, которые предрасполагают и к развитию НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа. Связь между фибротическими процессами, приводящими к НАЖБП, и атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, являющимися основой формирования ИБС,

просматривается вполне отчетливо, что обсуждается в ряде работ. При этом некоторые исследователи полагают, что риск развития ИБС у лиц с СД 2 типа при наличии НАЖБП может дополнительно возрасти на 30-40% в сравнении с больными диабетом без поражений печени. В то же время в других работах наличие такой ассоциации между ИБС и НАЖБП при СД 2 типа подтверждения не находит [90, 127].

Хроническая сердечная недостаточность, как кульминация сердечно-сосудистого структурно-функционального ремоделирования и финальная стадия различных сердечно-сосудистых заболеваний, имеет отчетливую связь с СД 2 типа. СД 2 типа нередко сочетается с хронической сердечной недостаточностью и рассматривается как независимый фактор риска ее формирования и неблагоприятного течения. Связь хронической сердечной недостаточности с НАЖБП обсуждается в ряде недавних сообщений. Их авторы подчеркивают неоднозначность этой проблемы. Для хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса ЛЖ связь с НАЖБП в некоторых исследованиях отмечается, в других она не определяется. Патологическая общность между этим вариантом сердечной недостаточности и НАЖБП имеется (хроническое субклиническое воспаление, инсулинорезистентность и др). Более тесной, вероятно, является связь НАЖБП и хронической сердечной недостаточности с промежуточной и с сохранной фракцией выброса ЛЖ (величина этого показателя соответственно 40-49% и  $\geq 50\%$ , многие из этих больных имеют артериальную гипертензию, гипертрофию ЛЖ, его диастолическую дисфункцию, связанную с фиброзированием миокарда, дилатацию левого предсердия). В этой связи представляют интерес данные о том, что у больных с НАЖБП без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности повышена частота выявления концентрической гипертрофии ЛЖ, его концентрического ремоделирования и гиперкинеза, а также умеренной дилатации левого предсердия. Подобный фенотип кардиальной геометрии нередко выявляется и при таких близких по

патофизиологии к НАЖБП состояниях, как ожирение и синдром обструктивного апноэ сна. С другой стороны, отмечена и более высокая распространенность НАЖБП при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ. Так, в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании TOPCAT, где у больных с этим вариантом хронической сердечной недостаточности оценивалась эффективность применения спиронолактона, доля лиц с НАЖБП и отчетливыми фибротическими изменениями печени составила 37,5%. [127]

Патофизиологическая основа связи между хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса ЛЖ и НАЖБП дискутируется, обсуждается возможная роль хронического субклинического воспаления (с повышением уровней таких провоспалительных биомаркеров, как С-реактивный белок, интерлейкины 1 $\beta$  и 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и др), эндотелиальной дисфункции висцерального ожирения (с увеличением эпикардальной жировой ткани). Представлены данные о связи повышенных уровней этих биомаркеров с диастолической дисфункцией ЛЖ у лиц с НАЖБП. В течение последних нескольких лет в литературе все шире используется термин «кардиальное метаболическое ремоделирование», которому наряду с более известным структурным ремоделированием отводится важное место в развитии хронической сердечной недостаточности как при СД 2 типа, так и при НАЖБП. Показано, например, что у лиц с СД 2 типа содержание жира в печени (измеренное при магнитно-резонансной томографии) прямо коррелирует с инсулинорезистентностью миокарда (по данным кардиальной позитронно-эмиссионной томографии) и диастолической дисфункцией ЛЖ [40, 90, 144].

Заслуживает рассмотрения вопрос о взаимоотношениях НАЖБП при СД 2 типа и фибрилляции предсердий. СД 2 типа и ожирение – независимые факторы риска развития фибрилляции предсердий. При СД 2 типа вероятность развития фибрилляции предсердий на 34% выше, чем в отсутствие диабета; чем больше продолжительность диабета и хуже его

компенсация, тем значительно повышается риск развития фибрилляции предсердий. Риск сердечно-сосудистых (в т. ч. тромбозных) осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности при сочетании СД 2 типа и фибрилляции предсердий выше, чем при наличии каждого из этих состояний в отдельности. В развитии этой аритмии значительную роль играют такие ассоциированные с диабетом факторы, как повышение уровней конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, хроническое воспаление, вегетативная нейропатия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые приводят к структурному ремоделированию миокарда предсердий (с повышением синтеза коллагена, увеличением содержания адипонектина, лептина, дилатации их камер), а также их электрическому ремоделированию. По крайней мере часть из этих механизмов важна и для развития НАЖБП. По данным ряда исследований, частота выявления фибрилляции предсердий среди лиц с НАЖБП (в т. ч. на фоне СД 2 типа) примерно в 1,5 – 2 раза выше, чем у сравнимых по другим характеристикам таких же лиц без поражений печени. С другой стороны, приводятся данные о том, что у больных с фибрилляцией предсердий отчетливо выше частота избыточного накопления липидов в печени и ее фибротической трансформации. В то же время, данные об эпидемиологической связи этой аритмии с НАЖБП поддерживаются не всеми исследователями и требуют дополнительного изучения [104, 107].

При анализе связей между макрососудистыми осложнениями диабета и характером НАЖБП в настоящей работе был выявлен ряд существенных закономерностей. Так, клиничко-лабораторные и инструментальные показатели печеночного стеатоза и фиброза оказались связаны с перенесенным инфарктом миокарда, наличием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Необходимо в связи с этим подчеркнуть, что особенности НАЖБП оказались связанными не только с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (< 40%), но и с хронической сердечной недостаточностью 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.) [23, 40].

Кроме того, в данной работе 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. Данные литературы о связи НАЖБП с микрососудистыми осложнениями диабета, а также с гипотиреозом ограничены и противоречивы [91, 153]. При этом часть исследователей указывает на наличие взаимосвязи между диабетическими нефропатией, ретинопатией и периферической полинейропатией, с одной стороны, и НАЖБП, с другой стороны, другие же авторы подобной точки зрения не придерживаются [34, 36, 41].

Данные настоящей работы позволяют согласиться с мнением тех специалистов, которые высказываются в пользу существования взаимодействия между НАЖБП при СД 2 типа и микрососудистыми осложнениями диабета, при этом следует подчеркнуть общность компонентов метаболического континуума при перечисленных состояниях [33, 35].

При анализе вопросов коморбидности НАЖБП с СД 2 типа отметим выявленную в настоящей работе связь особенностей НАЖБП с наличием у больных сопутствующего гипотиреоза. Хотя гипотиреоз и не относится к числу классических осложнений СД 2 типа, его распространенность среди больных с диабетом, по данным ряда исследователей, значительно выше в

сравнении с лицами с нормальным гликемическим балансом. Так, для гипотиреоза распространенность среди взрослых общей популяции составляет 0,7-2,0%, среди больных с СД 2 типа – 6-20%. Связь между тиреоидными нарушениями и НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа, рассматривается как значимая проблема коморбидности. Наиболее отчетливо она просматривается для сочетания гипотиреоза и НАЖБП. Поскольку тиреоидные гормоны принимают активное участие в метаболизме липидов и углеводов, это может оказывать глубокое влияние на накопление жира в структурах печени и развитие НАЖБП при СД 2 типа. Активность многих ключевых генов, вовлеченных в регуляцию этих видов метаболизма, контролируется тиреоидными гормонами посредством воздействия на рецепторы тиреоидных гормонов (ТНР- $\beta$ ), основная изоформа которых экспрессирована в печени. Гипотиреоз уменьшает липолиз и снижает глюконеогенез, что приводит к замедлению выведения триглицеридов, уменьшению темпа  $\beta$ -окисления жирных кислот, способствует накоплению в печени триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Гипотиреоз благоприятствует повышению массы тела и снижает затраты энергии в покое, что дополнительно усиливает накопление жира в ткани печени. Наконец, низкие уровни тиреоидных гормонов неблагоприятно влияют на микротубулярную сеть печени, функцию митохондрий, усиливают процессы аутофагии, все это способствует развитию НАЖБП. По данным эпидемиологических исследований, частота гипотиреоза среди лиц с НАЖБП и СД 2 типа может достигать 25%, что примерно в 1,5-3 раза выше, чем среди лиц с диабетом, но без поражений печени. В то же время, некоторые исследователи значимой эпидемиологической взаимосвязи между НАЖБП и тиреоидными нарушениями не отмечают [91]. Выявленная в данной работе связь между НАЖБП при СД 2 типа и гипотиреозом подчеркивает тесное взаимодействие между печеночными и внепеченочными факторами при таких мультиморбидных нарушениях [81, 153].

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,  $HbA_{1c}$ , аполипопротеина В, TNF- $\alpha$ , интерлейкина-6, наличие и особенности ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, 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, индекс массы тела, давность СД 2 типа, наличие диабетических микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию, наличие гиперурикемии, исходные уровни АЛТ, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина А1, индексов NFS, HOMA-IR, триглицеридно-глюкозного, баллами по шкале US-FLI, жесткости ткани печени по данным ультразвуковой транзиентной

эластометрии, содержания высокочувствительного С-реактивного белка и альдостерона крови.

После получения этих данных в обучающем множестве больных с НАЖБП и СД 2 типа, далее 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 на основании этого анализа отнесены: курение, индекс массы тела  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>, давность СД 2 типа  $> 8$  лет, наличие диабетических микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию, гиперурикемия, уровни АЛТ  $> 40$  Ед/л, холестерина липопротеинов низкой плотности  $> 5,0$  ммоль/л, аполипопротеина А1  $< 1,5$  мг/мл, индекс NFS  $\geq 0,676$ , HOMA-IR  $\geq 4$ , 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. Выполненный анализ позволил установить, что при наличии  $\geq 5$  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.

В основе лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа лежит комбинация изменений образа жизни и медикаментозных подходов [77, 95, 110, 159]. Общие принципы контроля гликемии, липидемии и артериального давления у лиц с НАЖБП и диабетом соответствуют общепринятым для больных с СД [20, 30, 140]. Компоненты, составляющие рекомендации по изменению образа жизни (уменьшение избыточной массы тела, достигаемое посредством снижения калорийности пищи и умеренной физической активности, реальное снижение употребления алкоголя, отказ от курения), представляют собой краеугольный камень лечения обсуждаемой категории больных [78, 119, 159, 164].

Проблема медикаментозного лечения НАЖБП является достаточно острой. Ее характеризуют как «крупную нерешенную задачу» современной внутренней медицины [59, 131]. Пока ведущими мировыми регуляторными ассоциациями (Food and Drug Administration – FDA и European Medicines Agency – EMEA) для лечения НАЖБП / неалкогольного стеатогепатита еще не рекомендовано ни одного лекарственного препарата, хотя поиск таких лекарственных средств активно проводится [61, 148]. 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 [60, 66, 69, 114, 166]. Множество предлагаемых лечебных концепций при отсутствии осязаемого общепризнанного результата, по мнению некоторых специалистов, создает «обескураживающее впечатление хаоса»; однако целый ряд подходов, включая как применение сахароснижающих препаратов, так и иных средств, выглядит достаточно обнадеживающим [65, 66, 80, 141]. В течение последних лет заметно смещение внимания исследователей в сторону применения в лечении НАЖБП комбинированных лечебных подходов, включающих сочетания лекарственных препаратов различных фармакологических классов, однако и здесь общепринятая концепция лечебной стратегии пока не сформирована [49, 57, 108].

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.

Всем больным настойчиво советовали соблюдение стандартных рекомендаций по изменениям 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.

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 холестерина липопротеинов низкой плотности – у 66,6-74,2% и повышение уровней высокочувствительного С-реактивного белка – у 54,5-60,0%. Перечисленные 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.

При анализе результатов лечения в группах А (33 больных; прием эссенциальных фосфолипидов и низких доз статинов) и Б (35 больных; прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и умеренных доз статинов, а в 27 случаях – и эзетимиба) отмечена удовлетворительная переносимость терапии в обеих группах. Несмотря на широко известные для статинов и эзетимиба возможности повышения уровней аминотрансфераз [4, 7], 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 Б (42,9%) в сравнении с группой А (20,3%),  $p < 0,05$ , однако 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 [9, 121, 152].

Статины, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов липид-снижающих препаратов, достаточно давно были предложены в качестве одного из компонентов комбинированной лечебной тактики при НАЖБП, как с наличием СД 2 типа, так и без диабета [37, 142]. Основным мотивом для их назначения при этом являлось стремление взять под контроль присущую таким больным атерогенную гипер- / дислипидемию и снизить имеющийся у них повышенный сердечно-сосудистый риск [23, 25]. Более широкое применение статинов у таких больных сдерживали как традиционно имевшиеся у практикующих врачей опасения гепатотоксичности статинов, так и данные о наличии у статинов небольшого диабетогенного потенциала [7, 61, 62]. Данные крупных исследований и мета-анализов, проведенных в последнее время, убедительно демонстрируют, что благоприятные эффекты статинов на сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий больных (без диабета, с предиабетом, с нарушенной толерантностью к глюкозе, с метаболическим синдромом, у родственников больных с СД 2 типа, у имеющих манифестный диабет, у пожилых) далеко превосходят риск, связанный с возможными умеренными неблагоприятными эффектами на гликемию [12, 108]. В анализе, включавшем данные 9 крупных исследований (суммарно 9.696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня  $HbA_{1C}$ , сопутствующее приему статинов, весьма невелико, и составляет за 3,6 года лишь 0,12% [108].

Снижению настороженности в отношении влияния статинов на печень способствовали данные сообщений последних лет, где для препаратов этой группы продемонстрирован ряд весьма ценных свойств. Препараты этого

класса, благодаря воздействию на системы интегрин и ROCK, Rho-GTP-азы и транскрипционный фактор KLF2, RhoA и ras, печеночные рецепторы Nogo-B и другие механизмы, в экспериментальных и клинических работах показывали антистеатозные, противовоспалительные и антифибротические эффекты [4, 28, 49]. Имеются данные об ассоциированных с их приемом протекции эндотелиальных клеток печени, уменьшении накопления жира в ткани печени, ослаблении индуцированного стеатозом фиброгенеза посредством ингибирования паракринного эффекта гепатоцитов на звездчатые клетки печени, ингибирования пролиферации печеночных фибробластов [121, 142]. Поскольку отсутствуют большие исследования, в которых бы было отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП под влиянием статинов, самостоятельного места в лечении таких лиц статины не приобрели, однако они по-прежнему являются важным средством контроля дислипидемии и повышенного сердечно-сосудистого риска у этих больных [61, 148]. Следует также принять во внимание данные нескольких работ, в которых сообщают об ассоциированном с приемом статинов снижении риска развития портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы [121, 143]. Предпочтительные дозировки статинов для использования у лиц с НАЖБП, в т. ч. в сочетании с СД 2 типа, остаются неустановленными.

Среди гепатопротекторных препаратов в комбинации со статинами в настоящей работе использовались либо эссенциальные фосфолипиды, либо УДХК. Оба эти препарата достаточно широко исследованы при НАЖБП (преимущественно без диабета), однако мнения об их благоприятных эффектах у таких больных неоднозначны [17, 69, 154]. Так, эссенциальные фосфолипиды в достаточно крупном проспективном исследовании оценивались в отношении влияния на уровни печеночных ферментов у 2827 больных с НАЖБП из 174 медицинских центров Российской Федерации [69]. Применяли препарат Эссенциале-форте (в день по 6 капсул, содержащих по 300 мгполиэтилфосфатидилхолина, всего 1,8 г/день) [69]; эта же дозировка

использована и в настоящей работе. У 80,8% больных в этом масштабном Российском исследовании имело место ожирение, у 74,6% - гиперхолестеринемия, у 57,8% артериальная гипертензия и у 16,8% СД 2 типа. Применение эссенциальных фосфолипидов на протяжении 24 недель в добавление к стандартному лечению (гипотензивные, сахароснижающие препараты, статины) ассоциировалось с достоверным уменьшением по сравнению с исходными величинами уровней АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазы при удовлетворительной переносимости. При обсуждении этих результатов, указывается, что хотя точные механизмы гепатопротекторного эффекта эссенциальных фосфолипидов пока не установлены, возможными компонентами благотворного действия полиэнилфосфатидилхолина при НАЖБП могут быть его накопление в мембране гепатоцитов с развитием мембранопротекции, коррекция сниженных уровней фосфолипидов и фосфатидилхолина, антифибротические механизмы [69]. Признавая определенные ограничения этого исследования (его обсервационный характер, использование печеночных ферментов в качестве суррогатных маркеров эффективности полиэнилфосфатидилхолина, отсутствие оценки гистологической картины), авторы отмечают, что масштабность и проспективный характер работы позволяют обоснованно высказаться в пользу применения этого подхода в комплексном лечении больных с НАЖБП. Эссенциальные фосфолипиды находят место в отечественных рекомендациях по лечению таких лиц [7].

УДХК является естественным компонентом желчи и наименее агрессивной из желчных кислот; не обладает цитотоксичностью [2, 17, 161]. Для УДХК показан ряд ценных гепатопротекторных характеристик, она оказывает желчегонное действие, снижает литогенность желчи, уменьшает синтез холестерина в кишечнике, оказывает гипогликемическое действие [154]. В нескольких ранних исследованиях применение УДХК ассоциировалось при НАЖБП с уменьшением уровней печеночных ферментов и снижением степени выраженности стеатоза печени (при

неинвазивной оценке) [80]. Однако, в последующих серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) подтвердить способности УДХК уменьшать выраженность фиброза печени при неалкогольном стеатогепатите не удалось [166]. В настоящее время этот подход отсутствует в авторитетных международных рекомендациях по лечению НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа; отечественные эксперты в подобных случаях его применение считают возможным в составе комплексной терапии [7, 61, 148].

В данной диссертационной работе в группах А и Б на фоне лечения 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, холестерина липопротеинов низкой плотности и индекса НОМА-IR оказалась статистически значимо лучше в группе Б в сравнении с группой А. Так, динамика значений АЛТ в группе Б за время лечения оказалась более благоприятной в сравнении с группой А.

Важным новым показателем инсулинорезистентности в настоящее время признается триглицеридно-глюкозный индекс, объединяющий простоту и доступность с устойчивыми корреляциями при СД 2 типа и метаболическом синдроме с сердечно-сосудистым прогнозом, риском микрососудистых осложнений и, возможно, также вероятностью формирования НАЖБП [117, 126]. Значения этого параметра на фоне лечения более благоприятно изменялись в группе Б в сравнении с группой А. Так, в группе Б исходно медиана триглицеридно-глюкозного индекса составляла 8,84 [8,36; 9,24], при завершении наблюдения 8,22 [8,03; 8,46],  $p < 0,05$ ; в группе А динамика составила соответственно 8,82 [8,39; 9,19] и 8,63 [8,25; 8,81],  $p < 0,05$ ; при этом различия конечных значения между группами также оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

Ожидаемо более выраженный гиполипидемический эффект также был достигнут в группе Б в сравнении с группой А (где дозы статинов были ниже и не использовался эзетимиб). Так, если в группе Б исходные значения холестерина липопротеинов низкой плотности составляли 5,17 [4,45; 5,93] ммоль/л, а при завершении наблюдения они были 3,35 [2,79; 3,89] ммоль/л,  $p < 0,05$ , то в группе А снижение этого показателя на фоне лечения хотя также было достоверным, но значительно менее выраженным. Наконец, более существенным была и степень снижения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группе Б в сравнении с группой А,  $p < 0,05$ ).

Повторная рандомизация позволила дополнительно выделить среди больных с НАЖБП с СД 2 типа группу В (31 больной; прием невысоких доз спиронолактона) и группу Г (37 больных; 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.

Спиронолактон является неселективным представителем класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов [65]. При использовании в невысоких дозах в кардиологической практике этот класс лекарственных средств в нескольких крупных исследованиях убедительно демонстрировал благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с инфарктом миокарда и с хронической сердечной недостаточностью, в том числе при сочетании с СД 2 типа [23]. Этот благоприятный эффект связывают во многом с антифибротическим эффектом этих лекарственных средств; для них также постулируются пока недостаточно изученные плеiotропные эффекты [65]. В гепатологии спиронолактон в высоких дозах находит применение в качестве калий-сберегающего диуретика при отечном синдроме, например, у лиц с циррозом печени [7]. Возможности применения невысоких

субдиуретических доз спиронолактона, обладающих антифибротическим потенциалом, изучены недостаточно, что в полной мере касается и лиц с НАЖБП [65].

Наконец, витамин Е, являющийся антиоксидантом с предполагаемым гепатопротекторным потенциалом (в нескольких работах при его применении показано уменьшение апоптоза и оксидативного стресса гепатоцитов) [12, 162]. У лиц с неалкогольным стеатогепатитом без диабета витамин Е может способствовать уменьшению степени выраженности фиброза печени [162]. Данные о его применении у лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа эксперты пока считают недостаточными для того, чтобы рекомендовать его назначение этой категории больных [148]. Ряд исследователей высказывает опасения, что длительное использование витамина Е может быть ассоциировано с увеличением общей смертности, повышением риска геморрагических инсультов и рака предстательной железы [61].

Данные сравнения результатов лечения в группах В и Г в настоящей работе позволяют констатировать наличие более значимых благоприятных эффектов у спиронолактона в сравнении с витамином Е при сравнимой удовлетворительной переносимости.

Так, 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 клинико-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 ультразвуковой 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 спиринолактона 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 [157]. Этот последний класс лекарственных средств в целом ряде крупных работ убедительно продемонстрировал серьезные вазо-, кардио- и ренопротекторные эффекты, что позволило ему занять достойное место не только в рекомендациях по лечению СД 2 типа с микро- и макрососудистыми осложнениями, но и в рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности и хронических болезней почек [134]. Оценке возможных гепатопротекторных свойств препаратов этого класса посвящены лишь единичные сообщения [155]. Для лекарственных средств этого класса показаны благоприятные эффекты на кетогенез и утилизацию неэстерифицированных жирных кислот в печени, снижение при длительном применении уровней АЛТ (параллельное уменьшению массы тела и гликемии) [128].

В рандомизированных контролируемых исследованиях у лиц с НАЖБП в сочетании с диабетом на фоне приема различных представителей ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 отмечены уменьшение содержания жира в печени (при неинвазивной оценке), а также снижение клинико-лабораторных (баллы по шкале FIB-4, коллаген 7S типа IV) и инструментальных (транзиентная эластометрия) маркеров фиброза печени [63, 72, 128, 133]. В сочетании с имеющимися у препаратов этого класса кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами, перечисленные данные служат основой для планирования и выполнения нескольких крупных РКИ с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 у больных с НАЖБП при СД 2 типа [66, 134].

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) [155]. 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, HOMA-IR. Так, обе подгруппы сахароснижающего лечения характеризовались отчетливым снижением баллов ультразвуковой шкалы US-FLI, но степень этого снижения оказалась достоверно более значимой в подгруппе дапаглифлозина (с  $4,32 \pm 0,61$  до  $3,78 \pm 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), чем в подгруппе других сахароснижающих средств (с  $4,21 \pm 0,73$  до  $4,04 \pm 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), различия конечных значений этого показателя статистически значимо ниже в подгруппе дапаглифлозина,  $p < 0,05$ . Кроме того, в группе больных, получавших в составе комбинированной терапии дапаглифлозин, в процессе наблюдения было достигнуто статистически значимое уменьшение значений АЛТ (с  $34,6 [29,6; 51,3]$  до  $25,4 [23,2; 34,3]$  Ед/л,  $p < 0,05$ ), в то время как среди лиц, не принимавших дапаглифлозин, уровни АЛТ демонстрировали лишь тенденцию к снижению, не достигшую, однако, степени статистической достоверности (с  $35,8 [27,9; 50,6]$  до  $31,7 [25,9; 47,3]$ ,  $p > 0,05$ ). Различия конечных значений АЛТ между подгруппами, получавшими и не получавшими дапаглифлозин, оказались значимыми,  $p < 0,05$ . Лица, принимавшие дапаглифлозин, в ходе наблюдения также демонстрировали

отчетливо более значимое снижение индекса NFS в сравнении с теми, кто дапаглифлозин не принимал, и здесь также конечные значения этого индекса между данными подгруппами оказались достоверными.

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%) человек. При статистическом анализе не было выявлено статистически значимой связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и возрастом и полом больных, курением, уровнем отношения АСТ / АЛТ, величинами  $HbA_{1C}$ , давностью диабета, наличием его микро- и макрососудистых осложнений, уровнями липидов крови, высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста, аполипопротеинов A1 и B, триглицеридно-глюкозного соотношения, индекса НОМА-В, а также применением витамина Е и препаратов эссенциальных фосфолипидов, 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, индексом NFS, баллами по шкале US-FLI, индексом НОМА-IR, концентрациями альдостерона и интерлейкина-6, а также выбором в качестве компонентов комбинированной терапии УДХК, умеренных доз статинов и эзетимиба, спиронолактона и дапаглифлозина. Таким образом, критериями эффективности комбинированного лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа явились: индекс массы тела  $< 32 \text{ кг/м}^2$ , индекс NFS  $< 0,676$ , балл по шкале US-FLI  $\leq 4$ , индекс НОМА-IR  $< 4$ , концентрации альдостерона  $< 60 \text{ пг/мл}$  и интерлейкина-6  $< 7,5 \text{ пг/мл}$ , 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  $HbA_{1c} > 8\%$  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%, гиперлипидемия 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, транзитной эластографии 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, хроническая сердечная недостаточность), микрососудистыми осложнениями диабета (нефропатией, ретинопатией периферической полинейропатией), гипотиреозом.

4. Факторами риска прогрессирования НАЖБП у больных с СД 2 типа оказались: курение, индекс массы тела  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>, давность диабета типа > 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  $\geq 4$ , 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 АД.

8. Критериями эффективности комбинированного лечения у больных с НАЖБП с СД 2 типа явились: индекс массы тела < 32 кг/м<sup>2</sup>, индекс NFS < 0,676, балл по шкале US-FLI  $\leq 4$ , 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.

## 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 HOMA-IR, триглицерид-глюкозного индекса, баллов ультразвуковой шкалы US-FLI, параметров жесткости печени по данным транзистентной эластографии, 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 урсодезоксихолевой кислоты (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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония;
- АД – артериальное давление;
- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов;
- АСТ – аспартатаминотрансфераза;
- БЦА – брахиоцефальные артерии;
- ВСА – внутренняя сонная артерия;
- ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИЛ – интерлейкин;
- ИМТ – индекс массы тела;
- иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера – 2;
- ИР – индекс резистивности;
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
- НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;
- ОКС – острый коронарный синдром;
- ОСА – общая сонная артерия;
- ПИ – пульсативный индекс;
- РГ – реактивная гиперемия;
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;
- САД – систолическое артериальное давление;
- СД – сахарный диабет;
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
- СРБ – С-реактивный белок;
- ТГ – триглицериды;
- ТГ-ГИ – триглицеридно-глюкозный индекс;

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа;

ТТГ – тиреотропный гормон;

УДХК – урсодезоксихолевая кислота;

ФВ – фракция выброса;

ХС – холестерин;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

ЭКГ – электрокардиограмма;

Эхо-КГ – эхокардиография;

APRI – AST to platelet ratio index – индекс соотношения АСТ и тромбоцитов;

EASL – European Association for the Study of the Liver – Европейская ассоциация по изучению печени;

EMA – European Medicines Agency – Европейское агенство по лекарственным средствам;

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами;

HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин;

HU – Hounsfield units – единицы Хаунсфилда;

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease – неалкогольная жировая болезнь печени;

NAS – NAFLD Activity Score – гистологическая оценка активности неалкогольной жировой болезни печени;

NFS – NAFLD Fibrosis Score – оценка фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени;

PCSKa – ингибитор пропротеиновой конвертазы субтизин-кексиновый тип 9;

THR-b – thyroid hormone receptor beta – рецептор тиреоидных гормонов;

TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha – фактор некроза опухоли-альфа;

US-FLI – ultrasonographic fatty liver indicator – ультразвуковой индекс стеатоза печени для неалкогольной жировой болезни печени;

VEGF – vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста;

$\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона;

$\varphi$  – угловое преобразование Фишера.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винницкая, Е. В. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени [Текст] / Е. В. Винницкая, Ю. Г. Сандлер, Д. С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 24. – С. 54–63. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
2. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ [Текст] / М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
3. Воробьев, К. П. Количественные характеристики клинической информации / К. П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 95–102.
4. Звенигородская, Л. А. Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Л. А. Звенигородская, С. Г. Хомерики, А. Э. Лычкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 3 (163). – С. 81–88. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88
5. Индивидуализация подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени [Текст] / Е. В. Бирюкова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2 (22). – С. 65–74.
6. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [Текст] /

В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 2. – С. 24–42.

8. Куфтова, Ю. В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта [Текст] / Ю. В. Куфтова, И. В. Глинкина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 5. – С. 17–25.

9. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Ю. Ю. Кытикова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

10. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени [Текст] / А. В. Анисонян [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 8. – С. 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770

11. Неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, этиология и патогенез, направления диагностики и терапии (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / О. В. Земляничина [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14, № 7. – С. 684–93. DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777

12. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Л. А. Звенигородская [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 22. – С. 1607–1612.

13. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / О. М. Драпкина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 82–88.

14. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat /

Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

15. Особенности дисбиотических нарушений у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Е. А. Кондратюк [и др.] // Семейная медицина. – 2015. – № 3(59). – С. 181.

16. Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [Текст] / А. С. Кузнецова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2017. – № 1. – С. 80–84.

17. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме [Текст] / И. Ю. Пирогова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365

18. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сабин. – Москва: Гэотар-Медиа, 2021. – 224 с.

19. Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование ДЕМОС) [Текст] / П. О. Богомолов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 9. – С. 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-169-9-4-10

20. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, S 2. – С. 4–102. DOI: 10.14341/DM8807

21. Сахарный диабет. Руководство для врачей [Текст] / под редакцией Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А. А. Оприщенко. – Донецк, 2022.

22. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные [Текст] / Л. В. Тарасова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 70–73.

23. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38–58.

24. Шумилова, Н. А. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты [Текст] / Н. А. Шумилова, С. И. Павлова // Actamedica Eurasica. – 2019. – № 1. – С. 44–51.

25. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Text] / F. Mach [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 111–188.

26. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. [Text] / J. V. Lazarus [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 72. – P. 14–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.027

27. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis [Text] / V. Ratziu [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54. – P. 1011–1019. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030

28. Activation of hepatic Nogo-B receptor expression A new anti-liver steatosis mechanism of statins [Text] / W. Zhang [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids. – 2018. – N 1863. – P. 177–190. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.002

29. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [Text] / A. F. Hernandez [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392. P. 1519–1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X

30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities [Text] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, S1. – S37–S47. DOI: 10.2337/dc20-S004

31. Armstrong, M. J. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study [Text] / M. J. Armstrong, P. Gaunt, G. P. Aithal // Lancet. – 2016. – Vol. 87. – P. 679–690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X

32. Asian perspective on NAFLD-associated HCC [Text] / Terry Cheuk-Fung Yip [et al.] // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, N 3. – P. 726-734. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.024
33. Association between the risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [Text] / P. Zhao [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1141–1151.
34. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with peripheral diabetic polyneuropathy: a systemic review and meta-analysis [Text] / C. Greco [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – N 10. – P. 4466. <https://doi.org/10.3390/jcm10194466>
35. Association of non-alcoholic fatty liver disease with microvascular complications of type 2 diabetes [Text] / M. Afarideh [et al.] // *Prim. Care Diabetes.* – 2019. – Vol. 13. – P. 505–514.
36. Association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: A meta-analysis of observational studies [Text] / D. Song [et al.] // *Journal of Diabetic Investigation.* – 2021. – Vol. 12, N 8. – P. 1471–1479. <https://doi.org/10.1111/jdi.13489>
37. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Kamal [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112. – P. 1495–1505. DOI: 10.1038/ajg.2017.170
37. Bichitra, P. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer [Text] / P. Bichitra, M. Lewinska, J. B. Andersen // *JHEP Reports.* – 2022. – Vol. 4. – P. 100479. DOI: 10.1056/NEJMra1610570
38. Burra, P. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges [Text] / P. Burra, C. Becchetti, G. Germani // *JHEP Reports.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100192.

39. Byrne, C. D. Why are there no strategies for NAFLD? [Text] / C. D. Byrne, P. N. Newsome, M. Noureddin // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – P. 763–764. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.009>
40. Cardiovascular disease, cancer and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission [Text] / S. H. Wild [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – P. 341–347. DOI: 10.2337/dc17-1590
41. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the hepatologist should know? [Text] / S. Kiapidou [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19. – P. 134–144.
42. Cigarette smoking and liver diseases [Text] / D. Marti-Aguado, A. Clemente-Sanchez, R. Bataller // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 77, N 1. – P. 191–205. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.016
43. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis [Text] / L. Carolle [et al.] // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 2. – P. 100101. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100101>
44. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Lee [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 1040– 1060. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
45. Computed tomography measurement of hepatic steatosis prevalence of hepatic steatosis in a Canadian population [Text] / M. M. Wells [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4930987. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4930987>
46. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / P. Golabi [et al.] // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 2. – P. 100171. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100171>
47. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients [Text] /

P. J. Pockros [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39. – P. 2082–2093. DOI: 10.1111/liv.14209

48. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study [Text] / Jamie O’Hara [et al.] // *JHEP Reports.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100142. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100142>

49. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis [Text] / Y. Sumida [et al.] // *Exp. Opin. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 21. – P. 953–967. DOI: 10.1080/14656566.2020.1744564

50. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative Analysis Simona [Text] / L. F. Tovoli [et al.] *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, N 30. – P. 3361–3373 DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361

51. Cusi, K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes [Text] / K. Cusi // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43. – P. 275–279. DOI: 10.2337/dci19-0064

52. Cypess, A. M. Reassessing Human Adipose Tissue [Text] / A. M. Cypess // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 768–779. DOI: 10.1056/NEJMra2032804

53. Daily aspirin use associated with reduced risk for fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / T. G. Simon [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 2276–2284. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.061

54. Davidson, M. B. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug’s effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis [Text] / M. B. Davidson, D. Pan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. — Vol. 135. – P. 102–110. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.002

55. Determining the role for uric acid in nonalcoholic steatohepatitis development and the utility of urate metabolites in diagnosis: An opinion review

[Text] / P. Brennan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, N 15. – 1683–1690.

56. Dharmalingam, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / M. Dharmalingam, G. Yamasandhi P. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 22, N 3. – P. 421–428. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_585\_17

57. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma [Text] / K. Fujita [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6100–6113. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6100

58. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis [Text] / Z. M Younossi [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68, N 1. – P. 349360. doi: 10.1002/hep.29721

59. Diehl, A. M. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [Text] / A. M. Diehl, C. Day // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 2063–2072. DOI: 10.1056/NEJMra1503519

60. Dufour, J.-F. Combination for therapy non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges [Text] / J.-F. Dufour, C. Caussy, R. Loomba // *Gut.* – 2020. — Vol. 69, N 10. – P. 1877–1884. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104

61. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Practice Guidelines. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) [Text] // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

62. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. [Text] / Z. M. Younossi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43. – P. 283–289. DOI: 10.2337/dc19-1113

63. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of

clinical trials [Text] / Y. Seko [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53. – P. 140–151. DOI:10.1007/s00535-017-1364-8

64. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study [Text] / J.-M. Petit [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102. – P. 407–415. DOI: 10.1210/jc.2016-2775

65. Effect of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on liver fat and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (MIRAD trial). [Text] / M. L. Johansen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2019. – Vol. 21, N 10. – P. 2305–2314. doi.org/10.1111/dom.13809

66. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study [Text] / J. W. Eriksson [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61. – P. 1923–1934. DOI: 10.1007/s00125-018-4675-2

67. Effect of Empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial) [Text] / M. S. Kuchay [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 1801–1808. DOI: 10.2337/dc18-0165

68. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / B. Xing [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2020. – N 11. – P. 1238–1247.

69. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia [Text] / I. V. Maev [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2020. – N 7. – P. 1–11. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000368

70. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease [Text] /

S. Mudaliar [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145. – P. 574–582. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042

71. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care [Text] / Dina Mansour [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3, Issue 4. – P. 100293.

72. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME trial [Text] / N. Sattar [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 2115–2163. DOI: 10.1007/s00125-018-4702-3

74. European ‘NAFLD Preparedness Index’ — Is Europe ready to meet the challenge of fatty liver disease? [Text] / J. V. Lazarus [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100234. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100234>

75. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [Text] / B. A. Neuschwander-Tetri [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 956–965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4

76. Ferraioli, G. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis [Text] / G. Ferraioli, L. B. S. Monteiro // *World J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25, N 40. – P. 6053–6062. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053

77. Gastaldelli, A. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options [Text] / A. Gastaldelli, K. Cusi // *JHEP Reports*. – 2019. – Vol. 1. – P. 312–328. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002>.

78. Hallsworth, K. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures [Text] / K. Hallsworth, L. A. Adams // *JHEP Reports*. – 2019. – Vol. 1. – P. 468–479. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.008>.

79. Harisson, S. LIK066 (licogliflozin), an SGLT1/2 inhibitor, robustly decreases ALT and improves markers of hepatic and metabolic health in patients with non-alcoholic fatty liver disease: interim analysis of a 12-week, randomized,

placebo controlled, phase 2A study [Text] / S. Harisson, F. Manghi, W. B. Smith // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70. – P. 1453–1462

80. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Text] / U. F. Leuschner [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479. DOI: 10.1002/hep.23727

81. Higher phenolic acid intake independently associates with lower prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease [Text] / F. Salomone [et al.] // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 2. – P. 100069. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100069>

82. Imaging and immunometabolic phenotyping uncover changes in the hepatic immune response in the early phases of NAFLD [Text] / A. B. Diniz [et al.] // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 2. – P. 100117. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100117>

83. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-ornitine complex in type 2 diabetes (CORONA): a randomized controlled trial [Text] / J. C. Bae [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – P. 1245–1252. DOI: 10.2337/dc14-2852

84. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [Text] / L. A. Orci [et al.] // *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* – 2021. – Vol. 20. – P. 283–292.

85. Kelley, R. K. Hepatocellular Carcinoma — Origins and Outcomes / R. K. Kelley, T. F. Greten // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 280–282. DOI: 10.1056/NEJMcibr2106594

86. Keyur, P. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis [Text] / P. Keyur, G. Sebastiani // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 2. – P. 100067.

87. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A randomized and controlled clinical trial [Text] /

M. Malaguarnera [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1338–1345. DOI: 10.1038/ajg.2009.719

88. Long-term obeticholic acid therapy improves histological endpoints in patients with primary biliary cholangitis [Text] / C. L. Bowlus [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – N 8. – P. 1170–1178. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.05

89. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial [Text] / K. Cusi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 165. – P. 305–315. DOI: 10.7326/M15-1774

90. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study [Text] / L. B. Van Wagner [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 4. – e014279. doi: 10.1161/JAHA.119.014279

91. Lugari, S. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease – A chance association? [Text] / S. Lugari, F. Nascimbeni, A. Lonardo // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* – 2018. – Vol. 41, N 1. – P. 234–241. DOI:10.1515/hmbci-2018-0047

92. Macrophage-derived thrombospondin 1 promotes obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease [Text] / T. Gwag [et al.] // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – P. 100193. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100193>

93. Malnick, S. Obeticholic acid for treatment of NAFLD — A drug in search of a disease [Text] / S. Malnick, S. Mildiner, M. G. Neuman // *Gastro. Hep.* – 2020. – N 2. – P. 133–137. DOI: 10.1002/ygh2.397

94. Marjot, T. Is it time for chronopharmacology in NASH? [Text] / T. Marjot, D. W. Ray, J. W. Tomlinson // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, N 5. – P. 1215–1224. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.039

95. Mazilescu, L. I. Defatting strategies in the current era of liver steatosis [Text] / L. I. Mazilescu, M. Selzner, N. Selzner // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – P. 100265. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100265>

96. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030 [Text] / C. Estes [et al.] // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 69. – P. 896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
97. NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: A populational study [Text] / Shuna Myers [et al.] // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – j 100231. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100231>
98. NASH-related increases in plasma bile acid levels depend on insulin resistance [Text] / G. Grzych [et al.] // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – P. 100222. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100222>
99. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Normal Body Mass Index: A Population-Based Study [Text] / O. T. Ahmed [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2022. – Vol. 20. – P. 1374–1381. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.016>
100. New insight of obesity-associated NAFLD: Dysregulated “crosstalk” between multi-organ and the liver? [Text] / Y-D. Wang [et al.] // *Genes & Diseases.* – 2022. – Vol. 1. – P. 1-14. [doi.org/10.1016/j.gendis.2021.12.013](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.12.013)
101. New targets for NAFLD [Text] / L. Parlati [et al.] // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – P.100346. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100346>.
102. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline [Text] / S. M. Francque [et al.] // *JHEP Reports.* – 2021. – Vol. 3. – P. 100322. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>
103. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [Text] / Jonathan M. Hazlehurst [et al.] // *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65, N 8. – P. 1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001
104. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of cardiac arrhythmia [Text] / Z. Chen [et al.] // *Circulation Research.* – 2021. – Vol. 128, N 11. – P. 1747–1765. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319059>
105. Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging driver of hypertension [Text] / Y-C. Zhao [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 75, N 2. – P. 275–284.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419>

106. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathological diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings [Text] / E. M. Brunt [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 810–820. <https://doi.org/10.1002/hep.24127>

107. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions [Text] / H. Haghbin [et al.] // *Ann Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 33, N 6. – P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0550>

108. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: part II. Treatment [Text] / S. K. Kim [et al.] // *Diabetes Metabol. J.* – 2019. – Vol. 43. – P. 127–143. DOI: 10.4093/dmj.2019.0034

109. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis [Text] / A. Mantovani [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – P. 372–382. DOI: 10.2337/dc17-1902

110. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Gut-Liver Axis: Exploring an Undernutrition Perspective [Text] / Kylynda C. Bauer [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162. – P. 1858–1875. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.058>

111. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A position statement of the fatty liver research group of the Korean Diabetes Association [Text] / B. W. Lee [et al.] // *Diabetes Metabolism J.* – 2020. — Vol. 44, N 3. – P. 382–401. DOI: 10.4093/dmj.2020.0010

112. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial [Text] / A. Traussnig [et al.] // *Lancet Gastroenterol., Hepatol.* – 2019. – N 4. – P. 781–793. DOI: 10/1016/S2468-1253(19)30184-0

113. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points [Text] / M. Fondevila [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2021. – Vol.74. – P. 469-490

114. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [Text] / M. Younossi [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 2184–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
115. PCSK9: новые победы и горизонты [Text] / М. О. Смолина [и др.] // *Атеросклероз*. – 2018. – № 14. – С. 70–77. DOI: 10.15372/ATER20180311
116. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial [Text] / C. O. Zein [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1610–1619. DOI: 10.1002/hep.24544
117. Performance of triglyceride-glucose index on diagnosis and staging of NAFLD in obese patients [Text] / C. A. Smiderle [et al.] // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2021. – Vol. 58, N 2. – P. 139-144. DOI:10.1590/s0004-2803.202100000-24
118. Physical Activity Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Significant Fibrosis Measured by FibroScan [Text] / D. Kim [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20. – e1438–e1455. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.029>
119. Physical activity is associated with reduced risk of liver disease in the prospective UK Biobank cohort [Text] / Carolin V. Schneider [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3, Issue 3. – P. 100263.
120. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside [Text] / P. Ramadori [et al.] // *JHEP Reports*. – 2019. – Vol. 1. – P. 448–459. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.001>.
121. Potential molecular targets of statins in the prevention of hepatocarcinogenesis [Text] / E. Ridruejo [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2018. – Vol. 17. – P. 490–500. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7394
122. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery candidates [Text] / P. Garteiser [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100381. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100381>

123. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Text] / Arun J. Sanyal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 1559–1569. DOI: 10.1056/NEJMoa2029349
124. Rationale for the use of statins in liver disease [Text] / R. Schierwagen [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiology.* – 2017. – Vol. 312. – G407– G412. DOI: 10.1152/ajpgi.00441.2016
125. Ratziu, V. Breakthroughs in therapies for NASH and remaining challenges [Text] / V. Ratziu, S. Francque, A. Sanyal // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, N 6. – P. 1263–1278. doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.002
126. Relationship between the triglyceride glucose index and the risk of first stroke in elderly hypertensive patients [Text] / L. Hu [et al.] // *Int. J. General. Med.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1271–1279.
127. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction [Text] / H. M. Salah [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Basic Trans. Science.* – 2021. – N 6. – P. 918–932.
128. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis by sodium glucose transporter-2 inhibitor, ipragliflozin; a multicenter randomized controlled trial [Text] / H. Takahashi [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2020. – Vol. 73. – S138–S139. DOI: 10.1016/S 0168-8278(20)30787-X
129. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes [Text] / F. Bril [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 558–566. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001
130. Romeo, S. Notch and nonalcoholic fatty liver and fibrosis [Text] / S. Romeo // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 681–683. DOI: 10.1056/NEJMcibr1815636
131. Sanyal, A. J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / A. J. Sanyal // *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 377–386. DOI: 10.1038/s41575-019-0144-8

132. Scorletti, E. A new perspective on NAFLD: Focusing on lipid droplets [Text] / E. Scorletti, R. M. Carr [et al.] // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, N 4. – P. 934–945. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.009

133. Severe liver fibrosis in the HCV cure era: Major effects of social vulnerability, diabetes, and unhealthy behaviors [Text] / P. Carrieri [et al.] // *JHEP-Reports.* – 2022. – N 4 (6). – P. 1–9.

134. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [Text] / T. A. Zelniker [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 31–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

135. Sigler, M. A. An evidence-based review of statin use in patients with nonalcoholic fatty liver disease, clinical medicine insights [Text] / M. A. Sigler, L. Congdon, K. L. Edwards // *Gastroenterology.* – 2018. – N 11. – P. 324–331. DOI: 10.1177/1179552218787502

136. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / S. McPherson [et al.] // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – e1265–e1269. doi:10.1136/gut.2010.216077

137. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial [Text] / J. Cui [et al.] // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 65. – P. 369–376. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.021

138. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure [Text] / D. L. Bhatt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 117–128.

139. Speliotes, E. K. Metabolic and genetic contributions to NAFLD: Really distinct and homogeneous? [Text] / E. K. Speliotes, J. George // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, N 3. – P. 498–500. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.024

140. Standards of medical care in diabetes. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes [Text] / *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, S1. – S48–S65. DOI: 10.2337/dc20-S005

141. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes [Text] / F. Nascimbeni [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 284. – P. 66–74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028

142. Statins: old drugs as new therapy for liver diseases? [Text] / E. Pose [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – P. 194–202. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.019

143. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study [Text] / M. M. Islam [et al.] // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68. – P. 476–484. DOI: 10.3390/cancers12030671

144. Stefan, N. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies [Text] / N. Stefan, H-U. Haring, K. Cusi // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – N 7 (4). – P. 313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2

145. Steinacher, D. Therapeutic mechanisms of bile acids and nor-sodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / D. Steinacher, T. Claudel, M. Trauner // *Dig. Dis.* – 2017. – Vol. 35. – P. 282–287. DOI: 10.1159/000454853

146. Tapper, E. B. Use liver imaging and biopsy in clinical practice [Text] / E. B. Tapper, A.S-F. Lok // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 756–768. DOI: 10.1056/NEJMra1610570

147. The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient reported outcomes study [Text] / M.-M. Balp [et al.] // *JHEP Reports*. – 2019. – Vol. 1. – P. 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.05.009>

148. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [Text] / N. Chalasani [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67. – P. 328–357. DOI: 10.1002/hep.29367

149. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care [Text] / Wolf Peter Hofmann [et al.]

// JHEP Reports. – 2020. – Vol. 2. – P. 100168.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100168>

150. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? [Text] / J. V. Lazarus [et al.] // Journal of Hepatology. – 2022. – Vol. 76. – P. 771–780.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.025>

151. The mid-infrared spectroscopy: A novel non-invasive diagnostic tool for NASH diagnosis in severe obesity [Text] / R. Anty [et al.] // JHEP Reports. – 2019. – Vol. 1. – P. 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.09.005>

152. The potential role of statins in treating liver disease [Text] / K. Imprialos [et al.] // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – N 12. – P. 331–339. DOI: 10.1080/17474124.2018.1439379

153. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Text] / R. D'Ámbrosio [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 6, N 4. – e0249614.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249614>

154. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review [Text] / Z. Xiang [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2013. – Vol. 13. – P. 140–149. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140

155. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-Week treatment in type 2 diabetes patients [Text] / A. Latva-Rasku [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – P. 931–937. DOI: 10.2337/dc18-1569

156. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis [Text] / G. Musso [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2017. – Vol. 177. – P. 633–640. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607

157. Thomas, M. C. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure [Text] / M. C. Thomas, D. Z. I. Cherney // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – P. 2098–2107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0

158. Transient Elastography–Assessed Hepatic Steatosis and Fibrosis Are Associated With Body Composition in the United States [Text] / A. Unalp-Arida, C. E. Ruhl // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20. – e808–e830. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.009>

159. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomized controlled trial [Text] / M. Holmer [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100256. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100256>

160. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD [Text] / S. Ballestri [et al.] // *Liver Int*. – 2012. – Vol. 32. – P. 1242–1252. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.0280

161. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis [Text] / P. Fickert [et al.] // *J. Hepatol*. – 2017. – Vol. 67. – P. 549–558. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.009

162. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis [Text] / E. Vilar-Gomez [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71, N 2. – P. 495–509. DOI: 10.1002/hep.30368

163. Wang, D. Current perspectives on nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome [Text] / D. Wang, B. He // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1281–1291.

164. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD [Text] / Sechang Oh [et al.] // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3, Issue 3. – P. 100253.

165. When deficient lysosomes make the liver fatty and the arteries greasy: How to treat, whom and when? [Text] / F. Lacaille // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – P. 501–502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.002>

166. Wu, S. D. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis [Text]  
/ S. D. Wu, L. Li, J. Y. Wang // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 2012. – Vol. 24,  
N 11. – P. 1247–1253. DOI: 10.1097/ MEG.0b013e3283572ec0