

Сахарный диабет и хронические заболевания печени.

Часть 1: общие механизмы этиологии и патогенеза

З.А. Калмыкова, И.В. Кононенко, А.Ю. Майоров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы идет активное обсуждение связи сахарного диабета (СД) и хронических заболеваний печени (ХЗП). С одной стороны, у пациентов с СД отмечается повышенный риск развития ХЗП, с другой – у пациентов с ХЗП очень часто выявляются нарушения метаболизма глюкозы, что в конечном счете приводит к нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. В настоящем обзоре освещены возможные причинно-следственные связи между некоторыми ХЗП и СД. Представлены механизмы, провоцирующие метаболические и аутоиммунные нарушения при развитии различных нозологий из группы ХЗП, приводящие к стеатозу, инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. Описаны определенные особенности оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с нарушением печеночной функции, анемией и нарушениями белкового обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, цирроз печени, вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Часть 1: общие механизмы этиологии и патогенеза. Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 106–111. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000165

Diabetes mellitus and chronic liver diseases.

Part 1: general mechanisms of etiology and pathogenesis

Z.A. Kalmykova, I.V. Kononenko, A.Yu. Mayorov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent years there has been an active discussion about the relationship between diabetes mellitus (DM) and chronic liver diseases (CLD). On the one hand, patients with diabetes have an increased risk of developing CLD. On the other hand, patients with CLD very often identify abnormal glucose metabolism which ultimately leads to impaired glucose tolerance and the development of diabetes. This review outlines potential causal relationships between some CLD and DM. Common mechanisms that provoke metabolic and autoimmune disorders in the development of various nosologies of the CKD group, leading to steatosis, insulin resistance, impaired glucose tolerance and the development of diabetes are described. Certain features of the assessment of carbohydrate metabolism compensation in patients with hepatic dysfunction, anemia and protein metabolism disorders are described.

Keywords: diabetes mellitus, chronic liver diseases, liver failure, cirrhosis, viral hepatitis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, hypoglycemic drugs.

For citation: Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Mayorov A.Yu. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Part 1: general mechanisms of etiology and pathogenesis. Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 106–111. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000165

АБП – алкогольная болезнь печени
ГРС – гепаторенальный синдром
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ – доверительный интервал
ЖК – жирные кислоты
ИЛ – интерлейкин
ИР – инсулинорезистентность
ЛПОПН – липопротеиды очень низкой плотности
ЛС – лекарственные средства
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОР – относительный риск

ПН – печеночная недостаточность
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ТГ – триглицериды
ФНО-α – фактор некроза опухолей-α
ХЗП – хронические заболевания печени
ЦП – цирроз печени
HbA1c – гликированный гемоглобин
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
IDF – Международная диабетическая федерация

Сахарный диабет (СД) и хронические заболевания печени (ХЗП) являются актуальными медико-социальными проблемами мирового здравоохранения в связи с широкой распространенностью, хроническим течением, сохраняющейся тенденцией роста числа больных и их высокой инвалидизацией. Учитывая быстрые темпы распространения данных патологий, эксперты Международной диабетической федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных СД к 2045 г. до 629 млн [1], а частоту встречаемо-

сти различных ХЗП, в особенности вирусных гепатитов В и С, в 2 раза, что в целом составит приблизительно 400 млн человек [2].

С середины 50-х годов прошлого века в мировой практике стали уделять большое внимание проблеме СД у больных ХЗП. В странах Европы и США у больных с ХЗП выявлена достоверно более высокая по сравнению с общей популяцией частота различных нарушений углеводного обмена. Распространенность СД у пациентов с различными

ХЗП широко варьирует в зависимости от этиологии, степени поражения печени и методов диагностики. Зарегистрированная частота нарушенной толерантности к глюкозе у больных с ХЗП колеблется от 60 до 80%, а СД – от 20 до 60% [3].

Влияние СД на печень достаточно изучено. Известно, что декомпенсация углеводного обмена способствует нарушению функции гепатоцитов, снижению запасов в них гликогена, накоплению липидов, что ведет к жировому гепатозу и стеатогепатиту. Однако результаты последних исследований говорят и о возможности нарушения гомеостаза глюкозы и возникновения СД вследствие некоторых ХЗП [3–6].

Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и ХЗП

Основной путь прогрессирования ХЗП, независимо от этиологического фактора, приводящего к ее повреждению, – это процесс фиброгенеза, который происходит вследствие избыточного накопления всех основных видов внеклеточного матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозаминогликанов, протеогликанов, эластина). Нарушается обмен веществ между гепатоцитом и синусоидальной кровью (капилляризация синусоидов), формируются порто-венозные шунты, нарушающие перфузию синусоидов, что ведет к развитию портальной гипертензии и связанным с ней осложнениям. Наконец, продолжающаяся пролиферация гепатоцитов в условиях разрастания соединительной ткани и измененного микроокружения предрасполагает к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Таким образом, универсальная цепь патогенетических событий при ХЗП такова: острый гепатит – хронический гепатит – цирроз печени (ЦП) – ГЦК.

Ключевую роль в развитии нарушений углеводного обмена при ХЗП играет инсулинорезистентность (ИР). Механизм ее формирования сложен и является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических и внутриклеточных факторов, основными из которых являются: оксидативный стресс, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума, действие церамидов, дисбаланс гепатокинов [7–10].

В последнее время появляется все больше данных о том, что подобные процессы характерны и для ряда ХЗП. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что оксидативный стресс и ассоциированное повреждение, воспалительные реакции могут выступать общим механизмом патогенеза фиброза печени и, соответственно, многих форм ХЗП [3, 11, 12].

Ведущую роль в развитии ИР при заболеваниях печени играет процесс воспаления, а именно – действие провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8. Ключевое значение принадлежит ФНО- α [13–15], который, по данным клинических исследований, опосредует все этапы развития ХЗП [14, 15]. Последовательное высвобождение из митохондрий, являющихся важной мишенью для сигналов ФНО-

α , активных форм кислорода, цитохромоксидазы и других факторов ведет к оксидативному стрессу [16]. Возможна активация церамид-зависимого механизма развития ИР, направленного на ингибирование протеинкиназы В (Akt) [17].

Развитие ИР при ХЗП вследствие стресса эндоплазматического ретикулума происходит из-за выраженной гипоксии гепатоцитов, что характерно для поздних стадий ХЗП и обусловлено декомпенсированным ЦП.

Активно рассматривается роль гепатокинов – гормонов, синтезируемых печенью, – как потенциальных медиаторов ИР при некоторых ХЗП. Гепатокины, секретируясь, действуют аутокринно и паракринно на гепатоциты, а также оказывают эндокринный эффект, действуя на отдаленные ткани-мишени, включая скелетную мускулатуру, жировую ткань, сосуды, поджелудочную железу. Нарушение продукции гепатокинов связано с процессом воспаления, развитием стеатоза и снижением белково-секреторной функции печени. Повышенный внутрипеченочный уровень триглицеридов индуцирует изменения в транскрипции гепатокинов и процессинге в эндоплазматическом ретикулуме, что ведет к сниженной секреции одних гепатокинов и повышенной секреции других. Представленные эффекты в сумме ведут к развитию ИР, эктопической аккумуляции жира, воспалению [9, 18].

Вирусные гепатиты

Хронические вирусные гепатиты представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широким распространением, высокой частотой встречаемости среди лиц молодого возраста и играют значительную роль в формировании ЦП и ГЦК. В настоящее время накапливается все больше данных, подтверждающих роль вирусных гепатитов в развитии нарушений углеводного обмена. Результаты научных работ последних лет свидетельствуют о наибольшей роли в данном процессе вирусов гепатита В (HBV) и С (HCV) [3, 19–22]. По мнению J.F. Huang и соавт., СД является одним из метаболических проявлений данных инфекций [21]. По данным исследования NANHES III, HCV-инфекция ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития СД [23]. Это подтверждается также в работе Н. Knobler и соавт. [24]: частота дебюта СД среди пациентов с HCV-инфекцией и без нее составила 33 и 5,6% соответственно.

В основе формирования ИР при HCV и HBV лежат процесс воспаления и действие ФНО- α . Известно, что вирусные гепатиты сопровождаются выраженным воспалительным ответом, который, как сказано ранее, играет ключевую роль в развитии ИР [19, 25]. Описан и другой возможный механизм нарушения гомеостаза глюкозы, связанный с изменением функции и/или уменьшением количества глюкозного транспортера GLUT4 – белка, обеспечивающего перенос глюкозы внутрь клетки, – под влиянием HCV [26].

Более того, HCV и HBV могут оказывать прямое повреждающее действие на мембрану β -клеток, поджелудочной железы, вызывая ее деструкцию или изменение антигенных свойств, что сопровождается лимфоидной инфильтрацией, деструкцией островков Лангерганса, приводя в конечном результате к инсулиновой недостаточности и развитию СД, требующего назначения инсулина [27, 28].

Сведения об авторах:

Кононенко Ирина Владимировна – к.м.н., в.н.с. отд. прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, доц. каф. диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Майоров Александр Юрьевич – д.м.н., зав. отд. прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, проф. каф. диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; ORCID: 0000-0001-5825-3287

Контактная информация:

Калмыкова Зилья Асхатовна – клинический ординатор; тел: +7(963)658-57-78; e-mail: zilya.kalmykova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2612-5253

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным ХЗП и приняла масштаб эпидемии. Развитие НАЖБП тесно связано с ожирением и ИР, поэтому распространенность данного заболевания среди пациентов с ожирением, нарушением липидного обмена и СД 2-го типа (СД2) достаточно велика. ИР присутствует у 66–83% пациентов с НАЖБП. Частота НАЖБП среди пациентов с СД2, по данным разных исследований, составляет 50–80%.

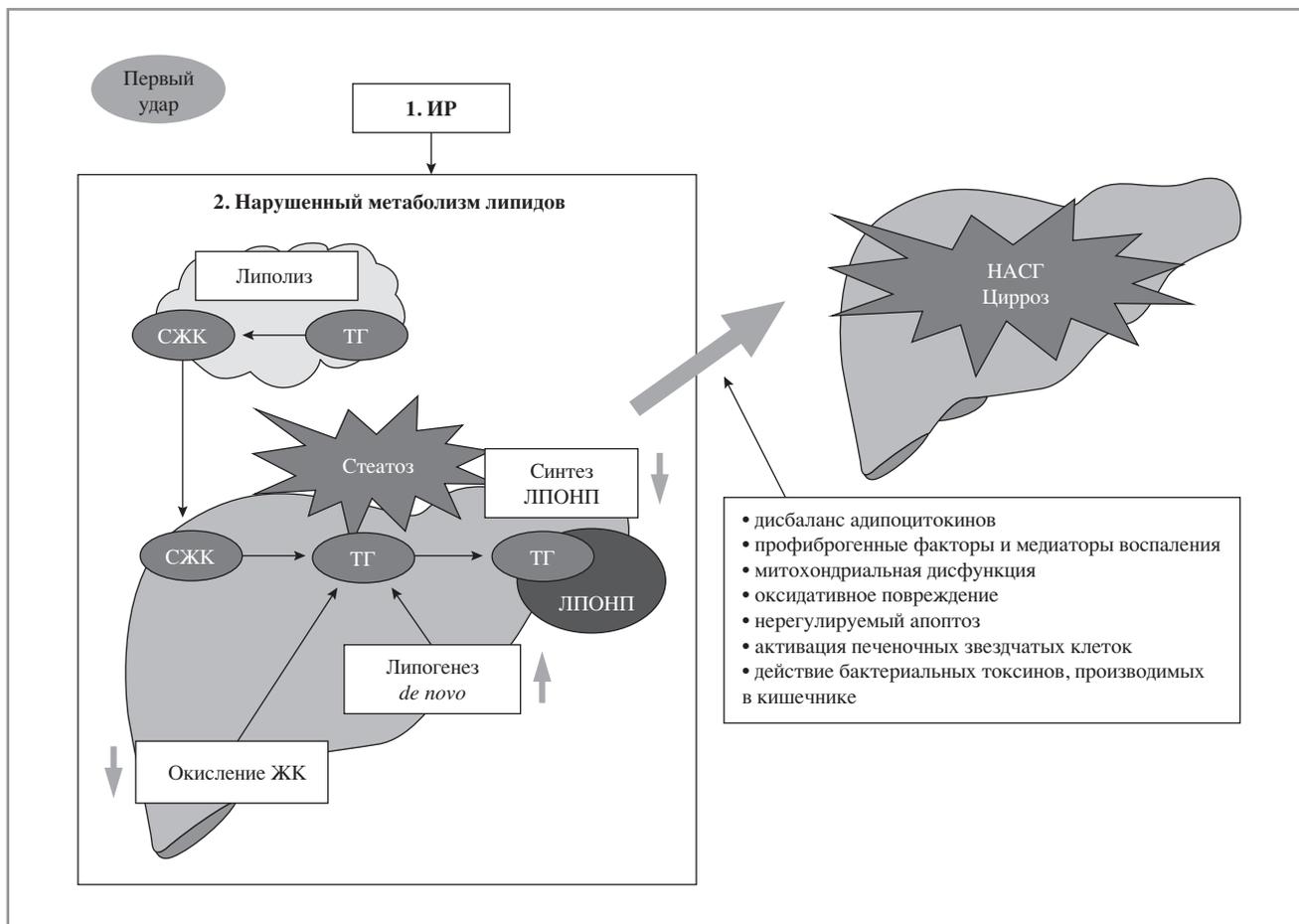
В развитии НАЖБП выделяют несколько этапов, начиная от жирового гепатоза без признаков воспаления до развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ЦП. Патогенез прогрессирования заболевания от стеатоза до фиброза и цирроза представлен в виде теории «множественных ударов» (см. рисунок). Гиперинсулинемия, вызванная ИР, приводит к избыточному липогенезу *de novo* в печени и нарушенному ингибированию липолиза в жировой ткани, что, в свою очередь, влечет за собой избыточное поступление свободных жирных кислот из жировой ткани в печень. После накопления в печени жирных кислот она становится более восприимчивой к действию последующих «ударов», приводящих к печеночному повреждению и прогрессированию до стадии НАСГ с фиброзом или без него. К этим «ударам» относятся окислительное повреждение, апоптоз гепатоцитов, активация профиброгенных факторов, дисрегуляция адипокинов и активация звездчатых клеток печени [9].

Учитывая значимое сочетание НАЖБП с ИР и другими компонентами метаболического синдрома, данная нозология длительное время рассматривалась как печеночное проявление метаболического синдрома. Однако такое суждение сейчас устарело: НАЖБП можно рассматривать как ранний предиктор и решающий фактор в развитии СД и других клинических проявлений метаболического синдрома [6, 9, 20], при этом риск развития СД2 варьирует в зависимости от тяжести НАЖБП [29]. Это нашло подтверждение в работе R.V. Shah и соавт.: НАЖБП, диагностированная по данным компьютерной томографии, независимо ассоциирована с двукратно повышенным риском развития СД2 [30].

ИР при НАЖБП имеет свои особенности. Помимо внутриклеточных механизмов, описанных ранее, для данного заболевания характерен липид-зависимый механизм развития ИР. Эктопическое накопление липидов в гепатоцитах повышает уровень диацилглицеридов, являющихся активаторами «новых» протеинкиназ, которые нарушают сигнализацию от рецептора инсулина внутрь клетки [31].

Гемохроматоз

Гемохроматоз представляет собой болезнь «накопления», вызванную перегрузкой организма железом и его отложением в печени, сердце, эндокринных органах, коже и суставах. Выделяют первичный (наследственный) и вторичный гемохроматоз (в результате избыточного приема железа, бета-талассемии, ХЗП, влияющих на обмен железа) [32, 33].



Патогенез НАЖБП [9].

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЖК – жирные кислоты.

Классификация степени тяжести ЦП по Child-Turcotte-Pugh [39]

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, мг/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ, с	1–3	4–6	>6,0
	Общее количество баллов:		Класс
	5–6		A
	7–9		B
	10–15		C

Примечание. Класс А – компенсированный, В – субкомпенсированный, С – декомпенсированный цирроз, соответствуют легкой, умеренной, тяжелой ПН.

Различные нарушения углеводного обмена выявляются у 50–85% пациентов с гемохроматозом, при этом риск развития СД на 65% выше, чем у здоровых людей. Патогенетические механизмы взаимосвязи этих состояний активно изучаются. В результате избыточного поступления железа в клетки печени и поджелудочной железы происходит истощение их лизосомальной активности, что в дальнейшем ведет к угнетению (изменению) метаболизма клеток, митотической активности, смерти клеток путем апоптоза. Это постепенно приводит к ЦП и развитию ИР, в случае токсического воздействия избыточного железа возможно и прямое повреждение β -клеток поджелудочной железы, ведущее к инсулиновой недостаточности, развитию СД [32, 34].

Большое внимание в последние годы уделяется роли наиболее часто встречающихся при гемохроматозе мутаций С282У и Н63D *HFE*-гена в развитии СД. Так, по данным исследования Д.К. Мoczulski и соавт., наличие мутаций С282У является фактором риска развития СД2 [относительный риск (ОР) 3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–17,3], Н63D – диабетической нефропатии (ОР 1,5; 95% ДИ 1–2,1) [35]. Результаты другой работы [36] продемонстрировали связь СД1 и С282У (ОР 4,6; 95% ДИ 2,0–10,1). Выдвинуты предположения о возможности выявления данных мутаций в качестве маркера развития СД у пациентов с гемохроматозом [34–36].

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем – от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), что в конечном итоге приводит к развитию фиброза, ЦП и ГЦК [37].

В 38% случаев АБП сопровождается различными нарушениями углеводного обмена, в 44% – диагностируется СД. Диабетогенные эффекты алкоголя включают непосредственное токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, ингибирование секреции инсулина и развитие ИР, ожирение, обусловленное высокой калорийностью алкоголя, а также нарушение функции печени [3, 38, 39]. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы уменьшение объема поджелудочной железы и атрофия β -клеток у крыс, подвергавшихся хронической алкогольной интоксикации [39].

Помимо изучения возможных патогенетических механизмов влияния алкоголя на развитие СД, большое внимание уделяется и практической составляющей их взаимосвязи. Так, в проспективном исследовании [40], целью

которого было определить риск возникновения СД2 при употреблении алкоголя, показано, что употребление его в дозе >270 г в неделю в 2 раза повышает риск заболевания СД2 по сравнению с дозой 60–120 г в неделю. Что касается вида алкогольного напитка, то риск развития СД2 у мужчин среднего возраста, употребляющих крепкие алкогольные напитки, на 80% выше по сравнению с мужчинами, употребляющими слабоалкогольные напитки.

Потенциально опасностью для больных, страдающих СД, могут представлять гипогликемические эффекты алкоголя на фоне приема некоторых сахароснижающих препаратов и инсулина [41]. Многочисленные исследования демонстрируют значительное снижение уровня гликемии при употреблении даже небольших доз алкоголя. Поэтому пациентам с СД рекомендована коррекция сахароснижающей терапии в случае употребления алкоголя.

Цирроз печени

ЦП, по определению Всемирной организации здравоохранения, – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов. ЦП классифицируется в зависимости от морфологических изменений печени, этиологического фактора и выраженности печеночной недостаточности (ПН). Для оценки тяжести состояния больных с ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (см. таблицу), согласно которой классы А, В, С соответствуют легкой, умеренной, тяжелой ПН [42, 43]. ЦП представляет собой финальную стадию ряда ХЗП. Поэтому патогенетические механизмы его влияния на углеводный обмен определяются первичным заболеванием. ЦП характеризуется выраженной гипоксией гепатоцитов, что приводит к интенсификации реакции воспаления путем активации индуцируемого гипоксией фактора-1 (англ. *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, HIF-1), который контролирует продукцию провоспалительных белков и хемокинов клетками жировой ткани [13]. В конечном счете, это усиливает все вышеописанные внутриклеточные механизмы, приводящие к ИР [3, 13]. Особенности пациентов с ЦП является выраженное снижение функций печени, что влияет на фармакокинетику лекарственных средств (ЛС), в результате чего обычные дозы ЛС с печеночной экстракцией обладают высоким риском передозировки и могут вызывать тяжелый токсический эффект. Остается неясной этиология первичного билиарного ЦП. Обсуждается значение генетической предрасположенности, иммунных нарушений, бактериальных, вирусных и других агентов. Связь первичного билиарного ЦП и СД практически не изучена, в основе ее, вероятно, также лежит ИР.

Особенности диагностики и лечения СД у пациентов с ХЗП

Особенности клинической картины СД у пациентов с ХЗП

В настоящее время СД в исходе повреждения печени, согласно современной классификации ведущих медицинских ассоциаций США, Европы и России, не выделяют в отдельную форму, однако «гепатогенный СД» имеет некоторые особенности:

- 1) реже ассоциируется с такими факторами, как возраст, индекс массы тела и семейный анамнез СД;
- 2) реже ассоциируется с микро- и макрососудистыми осложнениями;
- 3) чаще ассоциируется с гипогликемическими эпизодами в результате нарушения функции печени [44].

Особенности некоторых лабораторных показателей и метаболизма ЛС у больных с ХЗП

Применение стандартных методов для оценки состояния углеводного обмена у больных с ХЗП имеет некоторые особенности.

Гликированный гемоглобин (HbA1c). Уровень HbA1c у пациентов с ХЗП не всегда достоверно отражает состояние углеводного обмена. При его определении необходимо учитывать факторы, влияющие на продолжительность жизни эритроцитов: нарушения обмена железа, заболевания системы крови, гиперспленизм, прием препаратов, влияющих на систему кроветворения (например, рибавирин снижает продолжительность жизни эритроцита до 40 дней).

Фруктозамин является усредненным по времени интегральным показателем концентрации глюкозы крови за 3 нед, предшествующие измерению. Представляет собой совокупность гликированных белков плазмы, основную часть которых составляет гликированный альбумин.

Определение состояния углеводного обмена по данному показателю рекомендовано пациентам с легкой и умеренной ПН / компенсированным и субкомпенсированным ЦП по Child-Pugh. Тяжелая ПН характеризуется снижением синтетической функции печени, что приводит к гипопротеинемии, к гипоальбуминемии, что ведет к снижению уровня фруктозамина. Уровень фруктозамина не зависит от эритроцитов и отражает состояние углеводного обмена за время, которое соответствует периоду полувыведения альбумина, поэтому его определение у пациентов с сопутствующими ХЗП предпочтительнее, однако необходимо принимать во внимание уровень общего белка, альбумина в сыворотке крови.

Самоконтроль гликемии с помощью глюкометров, систем непрерывного мониторинга рекомендован всем пациентам с СД независимо от сопутствующей патологии, его частота зависит от типа СД, получаемой терапии [6].

Еще одной особенностью пациентов с патологией печени, которую необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии, является риск развития гепаторенального синдрома (ГРС) – функциональной почечной недостаточности, протекающей без органических изменений почек. Клиническая картина ГРС определяется сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией: характерны жажда, апатия, слабость, увеличение живота в объеме, снижение артериального давления, возможно нарастание желтухи, олигурия. Изменения в мочевом осадке при ГРС могут быть минимальны и обнаруживаться редко [45, 46]. Международное общество по изучению ас-

цита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать следующие критерии [47]:

- ЦП с асцитом;
- креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л);
- не отмечается снижения сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) после двухдневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной дозировки 100 г/сут);
- отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств);
- исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии >500 мг/сут, микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии.

Для постановки диагноза необходимо наличие всех критериев. Обязательно принимать во внимание возможное сочетание ГРС с другой патологией почек, которая не обуславливает в данный момент тяжесть состояния пациента, например диабетической нефропатией.

Ранее «золотым стандартом» диагностики почечной недостаточности у пациентов с ЦП являлось определение уровня сывороточного креатинина. Однако в настоящее время установлено, что сывороточный креатинин у больных с декомпенсированным ЦП и асцитом не отображает истинной скорости клубочковой фильтрации. Очевидно, это происходит из-за нарушения образования креатинина из креатина в ткани печени, в результате чего в биохимическом анализе крови определяется более низкий показатель сывороточного креатинина по отношению к фактической скорости клубочковой фильтрации. Нефрологами определено понятие острого повреждения почек как относительный прирост к абсолютному повышению креатинина в сыворотке крови у пациентов с заболеванием почек. На Международном конгрессе по изучению печени (2014) рекомендовано пользоваться этим же подходом в диагностике острого повреждения почек у пациентов с ЦП. Наименьшим повышением уровня сывороточного креатинина, которое способно отразить значительное снижение выживаемости, принято считать 26,4 мкмоль/л в течение 48 ч [48, 50].

Заключение

Практически все заболевания печени сопровождаются нарушением углеводного обмена. Существует сильная патогенетическая взаимосвязь нарушений углеводного обмена и ряда ХЗП. Описаны механизмы, провоцирующие метаболические и аутоиммунные нарушения при развитии различных ХЗП, приводящие к стеатозу, ИР, нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. В целом, ключевая роль в развитии нарушений углеводного обмена принадлежит ИР. Механизм ее формирования сложен и является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических и внутриклеточных факторов, понимание которых будет способствовать поиску биомаркеров заболевания и мишеней для медикаментозной терапии. Имеются определенные особенности диагностики нарушений углеводного обмена у больных с ХЗП, что необходимо учитывать при лечении данных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- IDF Diabetes atlas. 7th ed. 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed July 29, 2018.
- Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(3):272. doi: 10.1016/j.jceh.2015.06.002
- García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, et al. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2869-74. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.289
- Conn HO, Schreiber W, Elkington SG. Cirrhosis and diabetes. II. Association of impaired glucose tolerance with portal-systemic shunting in Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis*. 1971;16(3):227-39.
- Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care*. 2007;30(3):734-43. doi: 10.2337/dc06-1539
- Khan R, Foster R, Chowdhury A. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease. *Postgrad Med*. 2012;124(4):130-7. doi: 10.3810/pgm.2012.07.2574
- Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):29-40 [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms for the development of insulin resistance. *Sakharnyi Diabet*. 2014;17(2):29-40 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014229-40
- Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2010;1(3):68. doi: 10.4239/wjd.v1.i3.68
- Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017;20(5):335-43 [Mishina EE, Majorov AY, Bogomolov PO, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a cause or consequence of insulin resistance? *Sakharnyi Diabet*. 2017;20(5):335-43 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9372
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2018 Sep. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002
- Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol*. 2016;8(32):1354-69. doi: 10.4254/wjh.v8.i32.1354
- García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavalle-González FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol*. 2012;11(2):240-8. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31030-0
- Martínez-Esparza M. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11522. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11522
- Coffin CS, Fraser HF, Panaccione R, Ghosh S. Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor- α use for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):479-84. doi: 10.1002/ibd.21336
- Yang YM, Seki E. TNF α in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep*. 2015;3(4):253-61. doi: 10.1007/s40139-015-0093-z
- Borst SE. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine*. 2004;23(2-3):177-82. doi: 10.1385/ENDO:23:2-3:177
- Sawada M, Kiyono T, Nakashima S, et al. Molecular mechanisms of TNF- α -induced ceramide formation in human glioma cells: P53-mediated oxidant stress-dependent and independent pathways. *Cell Death Differ*. 2004;11(9):997-1008. doi: 10.1038/sj.cdd.4401438
- Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):509-20. doi: 10.1038/nrendo.2017.56
- Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol*. 2015;6(Sep-tember). doi: 10.3389/fendo.2015.00134
- Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 1984;87(3):688-94.
- Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, et al. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1237-43. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01181.x
- Hong YS, Chang Y, Ryu S, et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci Rep*. 2017;7(1):4606. doi: 10.1038/s41598-017-04206-6
- Analytic and Reporting Guidelines: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III (1988-94). doi: 10.3886/ICPSR02231.v1
- Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(4):355-9. doi: 10.4065/75.4.355
- Pattullo V, Heathcote J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? *Liver Int*. 2009;30(3):356-64. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02185.x
- Bose SK. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*. 2014;5(1):52. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.52
- Akyürek N, Atabek ME, Ekliglu BS. Possible Associations of Acute Hepatitis B With New-onset Type 1 Diabetes: A Case Report. *Gazi Med J*. 2015;26(2). doi: 10.12996/gmj.2015.21
- Chen LK, Chou YC, Tsai ST, Hwang SJ, Lee SD. Hepatitis C virus infection-related Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(3):340-3. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01412.x
- Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2006;42(3):142-56. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.002
- Shah RV, Allison MA, Lima JAC, et al. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):211-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.018
- Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(39):16381-5. doi: 10.1073/pnas.1113359108
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-Overload – Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30. doi: 10.1056/NEJMoa073286
- Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста. *Медицинский альманах*. 2015;36(1):74-8 [Eremina EYu. Hemochromatosis in the practice of the clinician. *Meditsinskiy Al'manakh = Medical Almanac*. 2015;36(1):74-8 (In Russ.)].
- Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and Hemochromatosis. *Curr Diabet Rep*. 2014;14:488. doi: 10.1007/s11892-014-0488-y
- Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1187-91.
- Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet*. 2001;358:1405-9. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06526-6
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver on the management of adult patients with alcoholic liver disease. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Baliunas O, Taylor J, Irving H, et al. Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2123-32. doi: 10.2337/dc09-0227
- Koko V, Todorović V, Nikolić JA, et al. Rat pancreatic B-cells after chronic alcohol feeding. A morphometric and fine structural study. *Histol Histopathol*. 1995;10(2):325-7.
- Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB BS. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2000;23(1):18-22.
- Nilsson A, Tideholm B, Kalén J KP. Incidence of severe hypoglycemia and its causes in insulin-treated. *Acta Med Scand*. 1988;224(3):257-62.
- Ribeiro R, Marinho RT, Suri JS, Sanches JM. Classification and Staging of Chronic Liver Disease Based on Ultrasound, Laboratorial, and Clinical Data. In: *Ultrasound Imaging*. Boston, MA: Springer US; 2012. P. 255-82. doi: 10.1007/978-1-4614-1180-2_11
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but Not Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
- Kim MG, Choi WC. [Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus]. *Korean J Hepatol*. 2006;12(4):524-9.
- Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017;9(6):293-9. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.293
- Gangopadhyay KK. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Ind J Endocrinol Metab*. 2017;21(2):341-54. doi: 10.4103/ijem.IJEM
- Моргунов ЛЮ. Сахарный диабет у пациентов с циррозом печени: новые возможности лечения. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(3):75-85 [Morgunov LYu. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis: new treatment options. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine = Research and Practice in Medicine*. 2017;4(3):75-85 (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-7

Поступила 26.11.2018