

## Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Обзор литературы (часть 2): особенности лечения

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

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

### Аннотация

Сахарный диабет (СД) и хронические заболевания печени (ХЗП) – патологические состояния, ассоциированные друг с другом и достигающие масштабов эпидемии. Существует сильная патогенетическая взаимосвязь нарушений углеводного обмена и ряда ХЗП. Описаны единые механизмы, провоцирующие метаболические и аутоиммунные нарушения при развитии различных ХЗП, приводящие к стеатозу, инсулинорезистентности (ИР), нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на лечение этих пациентов, и наоборот – имеются данные о положительном влиянии терапии ХЗП на углеводный обмен.

Рассматриваются вопросы коррекции углеводного обмена у пациентов с ХЗП, приведены основные группы современных сахароснижающих препаратов, механизмы их действия, влияние на физиологию печени, возможности использования каждой из этих фармакологических групп у пациентов с нарушенной функцией печени. Перечислены современные подходы и возможности медикаментозного воздействия на процесс фиброгенеза при ХЗП, влияние этих препаратов на углеводный обмен.

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

*Для цитирования:* Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Обзор литературы (часть 2): особенности лечения. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 115–121. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000166

## Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Literature review (part 2): treatment features

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) and chronic liver disease (CLD) are pathological conditions associated with each other and reaching epidemic proportions. There is a strong pathogenetic relationship of carbohydrate metabolism disorders and a number of CLD. Common mechanisms that provoke metabolic and autoimmune disorders in the development of various CLD, leading to steatosis, insulin resistance (IR), impaired glucose tolerance and the development of DM are described. Effective glycemic control can have a beneficial effect on the treatment of these patients, and, conversely, there is evidence of a positive effect of CLD therapy on carbohydrate metabolism. This review discusses the correction of carbohydrate metabolism in patients with CLD, the main groups of modern hypoglycemic drugs, mechanisms of their action, the impact on the physiology of the liver, the possibility of using each of these pharmacological groups in patients with impaired liver function. The modern approaches and possibilities of drug effects on the process of fibrogenesis in CLD, the effect of these drugs on carbohydrate metabolism are listed.

*Keywords:* diabetes mellitus, chronic liver disease, liver failure, liver cirrhosis, viral hepatitis, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, hypoglycemic agents.

*For citation:* Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Mayorov A.Yu. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Literature review (part 2): treatment features. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 115–121. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000166

АБП – алкогольная болезнь печени  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ВГН – верхняя граница нормы  
ГПП – глюкагоноподобный пептид  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФН – интерферон  
ЛС – лекарственные средства  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПН – печеночная недостаточность  
ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет  
СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
ТЗД – тиазолидинионы  
ХЗП – хронические заболевания печени  
ЦП – цирроз печени  
СУР450 – цитохром Р-450  
HbA1c – гликированный гемоглобин

Печень является главным органом метаболизма большинства лекарственных средств (ЛС). При хронических заболеваниях печени (ХЗП) отмечается снижение активности печеночных ферментов, метаболизирующих ЛС, что ведет к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Биодоступность ЛС, т. е. количество поступившего в системную циркуляцию препарата по отношению к его введенной дозе, может увеличиваться или уменьшаться, соответствующим образом влияя на эффективность и токсичность ЛС. Это возможно в следующих случаях.

1. Увеличение биодоступности ЛС происходит при:
  - повреждении и/или уменьшении количества гепатоцитов;
  - ишемии гепатоцитов вследствие порто-системного шунтирования при циррозе печени (ЦП);
  - снижении секреторной функции печени, что ведет к гипопроотеинемии, в результате чего уменьшается связывание ЛС с белками, что может увеличивать концентрацию циркулирующих в крови фармакологически активных веществ.

Таблица 1. Классификация степени тяжести ЦП по Child-Turcotte-Pugh [4]

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		А
	7–9		В
	10–15		С

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

2. Уменьшение биодоступности ЛС происходит в том случае, когда ЛС в результате распределения попадают в асцитическую или отечную жидкость и, таким образом, покидают системную циркуляцию и теряют активность [1].

Все это может привести к нежелательным побочным явлениям, в частности, при применении сахароснижающей терапии, увеличить риск возникновения гипогликемий или лактатацидоза [1].

## Особенности сахароснижающей терапии при ХЗП

### Бигуаниды (метформин)

Метформин является препаратом первой линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). Его воздействие на углеводный обмен обусловлено способностью улучшать чувствительность к инсулину, снижать инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей, подавлять избыточную продукцию глюкозы печенью и замедлять ее всасывание в кишечнике [2, 3].

Лактатацидоз – наиболее тяжелый возможный побочный эффект при применении бигуанидов, который развивается в результате неадекватной утилизации лактата путем его окисления или включения в глюконеогенез. Исследования последних лет продемонстрировали безопасность метформина в отношении развития лактатацидоза при условии строгого учета противопоказаний [3]. Одним из таковых, согласно последним клиническим рекомендациям ведущих медицинских организаций США, Европы и России, является печеночная недостаточность (ПН), однако степень ее по классификации Чайлд-Пью (табл. 1) [4] не уточняется.

Вопрос возможности назначения метформина при патологии печени остается предметом дискуссий и многих исследований. В 2014 г. опубликованы результаты наблюдательного ретроспективного исследования X. Zhang и соавт. о влиянии метформина на выживаемость пациентов с СД после установки диагноза ЦП. Медиана выживаемости выше

у пациентов, получавших препарат (11,8 против 5,6 года в целом,  $p < 0,0001$ ; 11,8 против 6,0 года для пациентов с классом А тяжести ЦП по Чайлд-Пью,  $p = 0,006$ , и 7,7 по сравнению с 3,5 года для страдающих ЦП с классами В и С,  $p = 0,04$ ). Случаев развития лактатацидоза не наблюдалось [5]. Согласно анализу, проведенному R. Khan и соавт. [6], риск развития лактатацидоза у пациентов с повреждениями печени возникает при наличии множественной сопутствующей патологии, ведущей к тяжелой гипоксии. По мнению авторов, рекомендовано уменьшение максимальной суточной дозы препарата до 1500 мг с отменой при ухудшении печеночной и/или почечной функции. Метформин также оказал позитивное влияние на прогноз у пациентов с ЦП как исходом вирусного гепатита С, продемонстрировал снижение заболеваемости ЦП и ассоциированной с ним летальности [8].

Опубликован систематический обзор баз данных MEDLINE PubMed и Ovid MEDLINE за период с 2000 г. по март 2015 г. о применении метформина при различных патологиях печени: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), HCV-, HBV-инфекциях, холангиокарциноме, ЦП. Применение метформина ассоциировалось с увеличением выживаемости пациентов с ЦП различной этиологии. Авторами выдвинуто предположение о возможности использования метформина в качестве терапии ХЗП, независимо от наличия нарушений углеводного обмена [9].

### Тиазолидиндионы (ТЗД)

Основной терапевтический эффект ТЗД заключается в увеличении чувствительности периферических тканей (мышечной и жировой) к инсулину и как следствие – улучшении утилизации глюкозы.

Группа ТЗД изначально включала в себя три препарата: троглитазон, росиглитазон, пиоглитазон, однако в связи с развитием тяжелых побочных эффектов при применении первых двух на сегодняшний день единственным представителем ТЗД, используемым в клинической практике, является пиоглитазон.

Гепатотоксичность пиоглитазона оценивалась в ходе многих клинических исследований, одно из которых проведено в Японии и включало более 20 тыс. пациентов с СД2. Случаев повышения активности печеночных трансаминаз не отмечалось [10]. Это находит подтверждение в недавно опубликованных результатах проспективного исследования

### Сведения об авторах:

Коновенко 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

F. Vril и соавт., которые тоже оценивали эффективность пиоглитазона у пациентов как с СД, так и без него [11].

Р. Khan и соавт. рекомендуют ограничить максимальную суточную дозу пиоглитазона 30 мг [6]. Согласно официальной инструкции, применение препарата противопоказано при уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) [12].

#### **Средства, стимулирующие секрецию инсулина**

К данному классу относят препараты сульфонилмочевины и глиниды. Они занимают лидирующее место в лечении СД2. Сахароснижающий эффект заключается в стимуляции секреции инсулина при условии сохранной функциональной активности  $\beta$ -клеток и зависит от уровня глюкозы плазмы, в присутствии которой их стимулирующее влияние на секрецию и высвобождение инсулина усиливается. Элиминация препаратов данных фармакогрупп из организма осуществляется путем их биотрансформации в печени с участием изоферментов цитохрома P-450 (CYP450), метаболиты могут экскретироваться с мочой и желчью [2, 3]. Учитывая метаболизм данных ЛС в печени, у пациентов с нарушением ее функции фармакокинетика препаратов меняется: нарушается инактивация в печени, что приводит к повышению содержания ЛС в плазме, увеличению времени его полураспада и, соответственно, более высокому риску гипогликемии.

Представлены результаты лишь единичных исследований возможности применения секретрагов у пациентов с патологией печени. Препаратами выбора у пациентов с ХЗП без выявленной ПН являются ЛС с коротким периодом полураспада, такие как глипизид, натеглинид, репаглинид [13], при выявлении ПН рекомендовано уменьшить дозу в 2 раза. Назначение препаратов сульфонилмочевины и глинидов не рекомендовано пациентам с тяжелой ПН [6].

#### **Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз**

К этой группе препаратов относятся средства, конкурентно ингибирующие ферменты желудочно-кишечного тракта и, в результате, замедляющие расщепление углеводов и поступление глюкозы в кровяное русло. Предотвращение быстрого поглощения глюкозы в проксимальном отделе тонкого кишечника приводит к уменьшению постпрандиальной гипергликемии [2, 3].

Результаты специальных клинических исследований показали безопасность применения акарбозы у пациентов с патологией печени. Так, данные рандомизированного двойного слепого исследования, включающего 100 пациентов с компенсированным ЦП и СД2, продемонстрировали улучшение показателей суточной гликемии [14]. Результаты другого плацебо-контролируемого исследования также показали возможность назначения препарата данной группы пациентам с тяжелой ПН, декомпенсированным ЦП и печеночной энцефалопатией [15]. Таким образом, учитывая внепеченочный метаболизм, низкий риск развития гипогликемий, а также принимая во внимание опубликованные данные, назначение пациентам с ПН препаратов группы ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз возможно.

#### **Инсулины**

В клинической практике инсулинотерапия, пожалуй, нашла самое широкое применение в сравнении с другими группами сахароснижающих препаратов у пациентов с патологией печени.

В целом, инсулинотерапия действительно является безопасной и эффективной антигипергликемической терапией, но при ее назначении следует принимать во внимание то, что вследствие дисфункции печени как главного органа, участвующего в метаболизме инсулина, потребность в нем может варьировать: она может как снижаться в результате

угнетения глюконеогенеза, так и увеличиваться при нарастании ИР [6, 16]. Это затрудняет подбор оптимальных доз инсулинотерапии данной группе пациентов, определяет необходимость в частом определении уровня гликемии и коррекции терапии.

В настоящее время идет активное изучение изменения фармакокинетики различных инсулинов у пациентов с ПН. Полученные данные позволяют отметить предпочтительность аналогов инсулина человека [17, 18]. Согласно действующим клиническим рекомендациям ведущих медицинских организаций США, Европы и России, противопоказаний и ограничений в назначении инсулинотерапии нет. Однако, принимая во внимание высокий риск развития гипогликемий и сложность коррекции инсулинотерапии, пациентам с ПН рекомендована редукция дозы инсулина на 25% под контролем показателей гликемии в течение суток [6, 7]. Особую осторожность следует проявлять в отношении пациентов, абстинентных к алкоголю [3, 6, 7, 19].

#### **Препараты инкретинового ряда**

Инкретины (англ. INtestine, seCRETion, INsulin) – гормоны желудочно-кишечного тракта, стимулирующие секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Наиболее изученными являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид. С точки зрения возможного применения у больных с СД2 наибольший интерес представляет ГПП-1 [19].

Результаты проведенного A.J. Scheen метаанализа клинических исследований изменения уровней печеночных трансаминаз при назначении как агонистов рецепторов ГПП-1, так и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – фермента, разрушающего ГПП-1, – пациентам с СД и ПН не показали существенных изменений уровня ферментов печени при применении этих ЛС по отдельности или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [20]. В. Giorda и соавт. отметили, что большинство мер предосторожности лишь отражают недостаток знаний об эффективности и безопасности инкретинов при ЦП [21].

На сегодняшний день в официальной инструкции лишь одного препарата данной фармакогруппы – вилдаглиптина – есть рекомендация относительно применения у пациентов с СД и ПН. Перед его назначением, а также регулярно в ходе первого года лечения (1 раз в 3 мес) рекомендуется определять уровень печеночных трансаминаз. При их повышении результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. В случае подтверждения превышения активности АСТ или АЛТ до 3 ВГН препарат рекомендуется отменить [12].

Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о безопасности применения препаратов инкретинового ряда в качестве антигипергликемической терапии у пациентов с ХЗП. Следует проявлять осторожность у пациентов с тяжелым ЦП по причине отсутствия достаточного клинического опыта [6, 7, 20].

#### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (глифлозины)**

Глифлозины ингибируют натрий-глюкозный котранспортер-2, что вызывает уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца и приводит к развитию глюкозурии [2]. Свою безопасность глифлозины показали и в отношении пациентов с ПН. Опубликованы результаты исследования дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина в отношении пациентов с ПН. Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров у пациентов с СД2 и легкой и умеренной ПН не наблюдалось [19].

Таблица 2. Сахароснижающая терапия у пациентов с ХЗП

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Механизм действия	Суточная доза, мг	Суточная доза для пациентов с заболеваниями печени, мг
Бигуаниды	Метформин	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение ИР мышечной и жировой ткани	50–3000	Максимально 1500
Производные сульфонилмочевины	Гликлазид Глибенкламид	Стимуляция секреции инсулина	80–320 2,5–20	Редукция дозы в 2 раза
Ингибитор $\alpha$ -глюкозидазы	Акарбоза	Замедление всасывания углеводов в кишечнике	150–300	–
ТЗД (глитазоны)	Пиоглитазон	Снижение ИР мышечной и жировой ткани Снижение продукции глюкозы печенью	15–45	Максимально 30 под контролем показателей печеночных ферментов Отмена препарата при повторном повышении АСТ или АЛТ до 3 ВГН
Инсулин	Человеческие аналоги	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину	Индивидуальная	Редукция дозы на 25% ввиду риска гипогликемии
Агонисты рецепторов ГПП-1	Лираглутид Эксенатид	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка	0,6–1,8 0–25 мкг	Недостаточно данных
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	Саксаглиптин Линаглиптин Вилдаглиптин	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью	2,5–5 5	Отмена препарата при повторном повышении АСТ или АЛТ до 3 ВГН

В табл. 2 представлены сводные данные по коррекции доз препаратов основных классов сахароснижающих средств у пациентов с заболеваниями печени [6, 12, 22].

#### **Влияние медикаментозной терапии ХЗП на течение СД**

Целью лечения больных ХЗП, как и больных любыми другими заболеваниями, является увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, в частности – профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

В табл. 3 отражено влияние некоторых ЛС, применяющихся при различных ХЗП, на углеводный обмен.

В настоящее время имеются различные схемы терапии хронических вирусных гепатитов. Согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени (РОПИП), первой линией терапии являются препараты группы интерферонов (ИФН) [23]. В рекомендациях Американской ассоциации по изучению печени и Европейской ассоциации по исследованию печени ЛС данной группы являются терапией выбора лишь при гепатите В, при гепатите С рекомендовано применение препаратов с прямым противовирусным действием [24, 25]. Ограничение использования ИФН связано с большим числом возможных побочных эффектов, основными из которых являются: гриппоподобный синдром, депрессия, снижение массы тела, алопеция, лейкопения, тромбоцитопения. Реже встречается развитие аутоиммунного тиреоидита, СД, фиброзирующего альвеолита [3, 26]. Боль-

шой интерес представляют исследования, посвященные роли ИФН в патогенезе СД и его осложнений. Существует несколько гипотез возможного его развития. Согласно первой, возникает индукция каскада аутоиммунных реакций в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. ИФН- $\gamma$  является универсальным индуктором экспрессии генов HLA II класса *in vitro* на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, в результате которой последние приобретают свойства классических антиген-представляющих клеток, что в конечном итоге приводит к их иммунодеструкции. Вторая теория предполагает активацию процессов перекисного окисления липидов и индукцию синтеза оксида азота, инициатором которых являются ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Это приводит к дисфункции и деструкции островковых клеток и развитию СД [27].

Таким образом, следует с осторожностью назначать препараты группы ИФН лицам с высоким риском развития СД. Терапией выбора в данном случае являются ЛС с прямым противовирусным действием.

Необходимо отметить, что результаты некоторых проведенных исследований показали положительное влияние нескольких препаратов с прямым противовирусным эффектом на углеводный обмен. Таковыми являются софосбувир, относящийся к группе ингибиторов полимеразы, и ледипасвир – ингибитор комплекса NS5A. В ретроспективном когортном исследовании выявлено положительное влияние софосбувира и комбинированной терапии софос-

**Таблица 3. Влияние медикаментозной терапии ХЗП на течение СД**

Заболевание	ЛС	Влияние на углеводный обмен
Гепатит В	Интерфероны	Возможно развитие СД1
	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин)	Недостаточно данных
Гепатит С	Интерфероны	Возможно развитие СД1
	Ингибиторы протеазы NS3/4A (симепревивир)	Недостаточно данных
	Ингибиторы полимеразы (софосбувир)	Улучшение показателей углеводного обмена
	Ингибиторы NS5A-комплекса (даклатасвир)	Недостаточно данных
	Рибавирин Ритонавир	« « « «
Алкогольная болезнь печени	Преднизолон	Ухудшение показателей углеводного обмена
	Пентоксифиллин	Улучшение показателей углеводного обмена
НАЖБП	Адеметионин	Недостаточно данных
	Пиоглитазон	Улучшение показателей углеводного обмена
	Обетихоловая кислота	Непрямое улучшение показателей углеводного обмена
	Витамин Е	Улучшение показателей углеводного обмена
	Эзетемиб	
	Фибраты Статины	
Гемохроматоз	Хелаторы железа (дефероксамин, деферозирокс)	Непрямое улучшение показателей углеводного обмена

Примечание. СД1 – сахарный диабет 1-го типа.

бувир/ледипасвир на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) через 3 мес после окончания их приема (HbA1c на фоне софосбувира до начала терапии 6,66±0,95%, после – 6,14±0,65%,  $p<0,005$ ; при комбинированной терапии – 0,26±0,53 и 0,71±0,83%,  $p=0,070$ ) [24]. Это находит подтверждение в работе А. Ikeda и соавт. [25].

Современная стратегия лечения алкогольной болезни печени (АБП) включает отказ от потребления алкоголя, нормализацию нутритивного статуса пациента, рациональную фармакотерапию с учетом формы и тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний. Терапией первой линии для пациентов с АБП тяжелого течения является преднизолон. Однако применение глюкокортикостероидов у пациентов с СД может приводить к ухудшению состояния углеводного обмена. Также согласно рекомендациям

РОПИП для лечения АБП применяется пентоксифиллин [28]. Описано его положительное влияние на углеводный обмен. Так, результаты недавнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения пентоксифиллина у пациентов с СД2 показали значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак, HbA1c и ИР [29]. Другим ЛС, рекомендованным РОПИП для лечения АБП и нашедшим широкое применение в клинической практике у пациентов с различной патологией печени и в качестве профилактики ее развития, является гепатопротектор адеметионин [28]. Его влияние на углеводный обмен недостаточно изучено.

Согласно последним рекомендациям РОПИП, медикаментозные средства для лечения НАЖБП могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни и нормализации массы тела. Фармакотерапия НАЖБП преследует две цели: уменьшение степени повреждения печени и повышение чувствительности тканей к инсулину [28]. Для достижения последней ранее рекомендован прием метформина, однако в соответствии с последними опубликованными данными наиболее предпочтительным является назначение пиоглиитазона. Экспериментальные и клинико-морфологические исследования свидетельствуют о его положительном влиянии на течение НАЖБП: уменьшение воспаления и фиброза по данным биопсии печени, снижению активности печеночных трансаминаз [11]. Согласно последним рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases от 2018 г., пиоглиитазон улучшает гистологическую картину печени при НАЖБП у пациентов как с СД, так и без него и рекомендован всем пациентам при данной патологии при отсутствии противопоказаний. Улучшение гистологической картины НАЖБП описано и при применении витамина Е в дозе 800 мг в сутки [30]. Относительно новым ЛС, применяющимся при НАЖБП, является обетихоловая кислота. Препарат представляет собой агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), являющегося регулятором генов, ответственных за синтез, транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. При проведении клинических исследований с использованием 25 и 50 мг обетихоловой кислоты в течение 6 нед выявлена эффективность обетихоловой кислоты в отношении повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и снижения воспаления и фиброза печени у пациентов с СД2 и НАЖБП [31].

## Хирургические методы лечения ХЗП, ассоциированные с СД

### Бариатрическая хирургия

Снижение массы тела после бариатрических операций ассоциировано и с улучшением состояния печени при ХЗП: улучшение проявлений воспаления и гепатостеатоза. Опубликован метаанализ 15 рандомизированных исследований, включавших 766 пар биопсий печени у больных с НАЖБП. Улучшение гистологической картины отмечено по стеатозу – у 92%, по неалкогольному стеатогепатиту – у 81%, по фиброзу – у 65,5%. Полное разрешение неалкогольного стеатогепатита достигнуто у 69,5% пациентов. Однако при наблюдении через 1 год и 5 лет после бариатрической операции доказано на биопсии улучшение картины стеатоза, достоверного улучшения показателей воспаления или фиброза не отмечено [32]. Проведение бариатрических операций противопоказано у пациентов с ЦП и при наличии портальной гипертензии.

### Трансплантация печени

Трансплантация печени в настоящее время является методом выбора при конечных стадиях ЦП различной

этиологии. Возможность проведения данной операции у пациентов с СД активно обсуждается. С одной стороны, вследствие улучшения клиренса печени повышается толерантность к глюкозе и чувствительность клеток к инсулину. С другой – высока вероятность ухудшения углеводного обмена, которое может носить как транзиторный (по причине развития стрессовой реакции организма с увеличением секреции катехоламинов и воспалительных цитокинов, оказывающих контринсулярное действие), так и постоянный характер. Риск развития посттрансплантационного СД (ПТСД) у реципиентов с трансплантированной печенью составляет 25%. Также значительную трудность представляет применение у данной группы пациентов иммуносупрессивной терапии, требующей на первоначальных этапах тщательной коррекции дозы по причине частого развития гипергликемии. В многочисленных исследованиях последних лет показаны диабетогенный эффект иммуносупрессантов: повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, подавление секреции инсулина, в ряде случаев развитие ИР.

Скрининг-тесты для выявления ПТСД целесообразно проводить после первого месяца трансплантации в течение первого года, когда пациенты достаточно стабильны и находятся на относительно постоянных дозах иммуносупрессивной терапии. Необходимо иметь в виду, что транзиторная гипергликемия, выявленная в первый месяц после трансплантации, согласно международным рекомендациям, не

может служить критерием для постановки диагноза ПТСД, но является важным фактором риска развития ПТСД в первый год [33].

## Заключение

СД и ХЗП являются часто встречающимися заболеваниями в практике врача терапевта. Вопросы безопасности применения сахароснижающих препаратов при ХЗП, тактики ведения данных больных недостаточно изучены и остаются актуальными. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на течение ХЗП, и наоборот – имеются данные о положительном влиянии терапии ХЗП на углеводный обмен. Современные сахароснижающие средства, такие как препараты инкретинового ряда, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, а также ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, продемонстрировали свою безопасность в отношении пациентов с ХЗП, что говорит о возможности их использования для коррекции гипергликемии в качестве альтернативы инсулинотерапии, применение которой ассоциируется с повышенным риском гипогликемии. Необходимо проведение дальнейших исследований для выработки более точных рекомендаций по ведению таких пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1021-41. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03822.x1
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2. От теории к практике. М., 2016 [Dedov II, Shestakova MV. Type 2 diabetes. From theory to practice. Moscow, 2016 (In Russ.)].
- British National Formulary (BNF) 70. Published 2015. Available at: <https://pharm.reviews/images/staty/british-national-formulary-2015.pdf> (accessed Aug 7, 2018).
- Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени. М.: Принт-Ателье, 2005. 303 с. ISBN 5-98107-020-X [Arutyunov AT, Ivanikov IO, Syutkin VE. Diagnosis and treatment of chronic liver diseases. Moscow: Print-Atelier, 2005. 330 p. ISBN 5-98107-020-X (In Russ.)].
- Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology.* 2014;60(6):2008-16. doi: 10.1002/hep.27199
- 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
- Gangopadhyay KK. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocr Metab.* 2017. doi: 10.4103/ijem.IJEM
- 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
- Bhat A. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1652. doi: 10.4254/wjh.v7.i12.1652
- Kawamori R, Kadowaki T, Onjic M, et al. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(2):229-35.
- Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco RS. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):558-66.
- Регистр лекарственных средств России РЛС [Electronic resource]. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 07.08.2018) [Register of medicines of Russia [Electronic resource]. Available at: <https://www.rlsnet.ru> (accessed: 07.08.2018) (In Russ.)].
- 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
- Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab.* 2001;3(1):33-40.
- Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):184-91.
- Cosmi F, Shen L, Magnoli M, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):888-95. doi: 10.1002/ehf.1146
- Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014;34(2):127-33. doi: 10.1007/s40261-013-0154-1
- Gentile S, Guarino G, Strollo F, et al. Lispro insulin in people with non-alcoholic liver cirrhosis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:179-86. doi: 10.1016/j.diabres.2015.12.006
- 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
- Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(9):773-85. doi: 10.1007/s40262-014-0157-y
- Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine.* 2014;46(3):406-19. doi:10.1007/s12020-014-0179-0
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017;20(1S):1-112 [Dedov II, Shestakova MV,

- Mayorov AY. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. *Diabetes*. 2017;20(1S):1-112 (In Russ.]. doi: 10.14341/DM20171S8
23. Ивашкин В.Т., Ющук М.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;(3):5-19 [Ivashkin VT, Yuschuk MV. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2014;(3):5-19 (In Russ.)].
  24. Morales AL, Junga Z, Singla MB, et al. Hepatitis C eradication with sofosbuvir leads to significant metabolic changes. *World J Hepatol*. 2016;8(35):1557-63. doi: 10.4254/wjh.v8.i35.1557
  25. Ikeda A, Ikeda K, Takai A, et al. Hepatitis C Treatment with Sofosbuvir and Ledipasvir Accompanied by Immediate Improvement in Hemoglobin A1c. *Digestion*. 2017;96(4):228-30. doi: 10.1159/000484237
  26. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol*. 2015;6(September). doi: 10.3389/fendo.2015.00134
  27. Li Q, Xu B, Michie SA, Rubins KH, et al. Interferon alpha initiates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *PNAS*. 2008;105(34):12439-44.
  28. 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
  29. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, et al. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:64. doi: 10.1186/s13098-015-0060-1
  30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
  31. Mudaliar S, Robert R, Henry AJS. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-82. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
  32. Смирнова О.М. Сахарный диабет и неалкогольная болезнь печени. *Медицинский альманах*. 2014;57-61 [Smirnova OM. Diabetes and non-alcoholic liver disease. *Medical Almanac*. 2014;57-61 (In Russ.)]
  33. Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):20-31 [Sklyanik IA, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Post-transplantation diabetes mellitus: an overview. *Diabetes Mellit*. 2015;18(2):20-31 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2015220-31

Поступила 26.11.2018