

## Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени

А.В. Анисонян, Ю.Г. Сандлер, Т.Ю. Хайменова, В.А. Кейян, К.Г. Салиев, Е.С. Сбикина, Е.В. Винницкая

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить частоту прогрессирования фиброза печени до стадий 3–4 среди больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением, выявить предикторы формирования тяжелого фиброза печени, предложить алгоритм диагностики фиброза у данной категории больных.

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 160 пациентов с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением и 50 больных НАЖБП без СД. Больным выполнялись лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ, иммуноглобулины G, M, исследование аутоантител, коагулограмма), ультразвуковое исследование печени. Всем пациентам проводилось определение стадии фиброза печени двумя методами: серологический тест ФиброМакс и непрямая ультразвуковая эластометрия печени; 40 пациентам выполнена пункционная биопсия печени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования и статистических вычислений R: использовались корреляционный анализ, метод множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ, многофакторный анализ, сравнение показателей между группами методом Краскела–Уоллиса, сравнение числа пациентов – с помощью теста Фишера.

**Результаты.** СД является фактором риска прогрессирования фиброза печени у больных НАЖБП. Значимые маркеры выраженного фиброза печени у данной категории больных – повышение уровней  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), гаптоглобина и альфа-2-макроглобулина, более низкие уровни тромбоцитов и протромбина. Ожирение и изолированный стеатоз без стеатогепатита не являются маркерами тяжелого фиброза печени в настоящее время, однако ожирение можно считать фактором риска прогрессирования фиброза в будущем.

**Заключение.** Все больные НАЖБП в сочетании с СД нуждаются в скрининге с целью выявления продвинутого фиброза печени: целесообразно проводить определение уровней ГГТП, гаптоглобина и альфа-2-макроглобулина.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени.

*Для цитирования:* Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770

## Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics

A.V. Anisonyan, Yu.G. Sandler, T.Yu. Khaimenova, V.A. Keyan, K.G. Saliev, E.S. Sbukina, E.V. Vinnitskaya

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the frequency of liver fibrosis progression to stage 3–4 among patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type 2 diabetes and obesity, to identify predictors of severe liver fibrosis, to propose an algorithm for diagnosing fibrosis in this category of patients.

**Materials and methods.** 160 patients with NAFLD, type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity and 50 patients with NAFLD without diabetes were comprehensively examined. Patients underwent laboratory examination (clinical blood test, biochemical analysis, immunoglobulins G, M, autoantibody assay, coagulogram), liver ultrasound. All patients underwent determination of the liver fibrosis stage by two methods: the serological test FibroMax and indirect ultrasound elastometry of the liver; 40 patients underwent a liver biopsy. Statistical data processing was performed using the programming language and statistical calculations R: we used correlation analysis, multiple logistic regression method, one-way analysis of variance, multi-factor analysis, the Kruskal-Wallis method, and comparison of the number of patients using the Fisher test.

**Results.** DM is a risk factor for the liver fibrosis progression in patients with NAFLD. Significant markers of severe fibrosis in this category of patients are increased levels of GGTP, haptoglobin and alpha-2-macroglobulin, lower platelet and prothrombin levels. Obesity and isolated steatosis without steatohepatitis are not markers of severe liver fibrosis at present, but obesity can be considered a risk factor for the progression of fibrosis in the future.

**Conclusion.** All patients with NAFLD in combination with diabetes need screening to detect advanced liver fibrosis: it is advisable to determine the levels of GGTP, haptoglobin and alpha-2-macroglobulin.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis.

*For citation:* Anisonyan A.V., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770

A2M – альфа-2-макроглобулин  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
ГГТП –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза  
ИМТ – индекс массы тела  
КПУЗ – контролируемый параметр ультразвукового затухания  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ФП – фиброз печени  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости и находится на первом месте среди всех заболеваний печени, затрагивая почти 1/3 населения развитых стран [1].

В основе заболевания лежит избыточное накопление липидов в гепатоцитах, которое может приводить к развитию некрвоспалительной реакции (неалкогольный стеатогепатит – НАСГ), фиброзу (ФП) и циррозу печени (ЦП). Заболевание печени вносят существенный вклад в общую смертность: так, согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, смертность от ЦП занимает 6-е место среди трудоспособного населения, что представляет собой огромную медико-социальную проблему [2].

Точные цифры распространенности НАЖБП в мире и Российской Федерации остаются неизвестными в первую очередь за счет длительного малосимптомного течения, а также сложности диагностики заболевания на ранней стадии, однако данные показатели высоки и составляют около 30% населения как в европейских странах и США, так и в России [3].

Согласно данным Международной диабетической ассоциации, 425 млн человек в мире имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2) [4]; в РФ этот показатель достигает почти 4,3 млн, что составляет около 3% населения, причем за предыдущие годы это число только возрастало, и, по-видимому, такая тенденция сохранится и в будущем [5]. СД связан с нарушениями во многих органах, реализуя патологические эффекты практически во всех системах организма.

Частота НАЖБП среди лиц с СД значительно выше, нежели в общей популяции, и может достигать 90% [6]. В свою очередь, и распространенность СД среди пациентов с НАЖБП выше, чем среди населения, что свидетельствует о тесной взаимосвязи патогенеза двух данных нозологий [7]. Уже известно, что уровень инсулина в крови больных СД с сопутствующим хроническим заболеванием печени достоверно выше, чем при изолированном диабете. У больных на стадии ЦП высокий уровень инсулина часто является следствием нарушения его распада в гепатоцитах; в целом при существенном нарушении функции печени могут иметь место не только гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, но и снижение уровня инсулина как проявление нарушения его секреции [8].

Ряд исследователей считают, что НАЖБП можно называть полисистемным заболеванием с отдаленными последствиями вне печени и органов желудочно-кишечного тракта [9]. На сегодняшний день НАЖБП является признанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с СД [10] и одним из клинических проявлений метаболического синдрома [11].

В основе патогенеза лежит инсулинорезистентность. Этот факт признан всеми исследователями данной проблемы, однако досконально изучить и объяснить механизмы развития стеатоза, стеатогепатита, ФП на сегодняшний день не представляется возможным [12].

Развитие стеатогепатита приводит к некрозу гепатоцитов и прогрессированию фиброза. Известно, что в патогенезе заболевания принимают участие генетические факторы: так, хорошо изучено влияние полиморфизмов домена PNPLA3 (пататиноподобный домен фосфолипазы 3) на течение метаболических заболеваний печени [13]. Изучение вопросов генетического детерминирования заболеваний печени продолжается по настоящее время, однако доказанных генетических маркеров НАЖБП, имеющих высокие показатели информативности в качестве диагностического метода, пока не найдено.

Развитие и совершенствование методов геномного секвенирования стало толчком к изучению роли кишечной микрофлоры в патогенезе патологии печени и, в частности, НАЖБП, что, несомненно, представляет практический и научный интерес [14].

В патогенезе СД также принимают участие генетические факторы, однако их реализация зависит от пола, возраста, образа жизни и ряда других факторов, не все из которых установлены [15].

Учитывая высокую частоту НАЖБП у пациентов с диабетом, этой проблеме на сегодняшний день уделяется большое внимание, причем появляются данные, что риск развития выраженного ФП у данной категории пациентов выше, чем у больных НАЖБП без диабета [16]. Вместе с тем исследований особенностей прогрессирования ФП при наличии сопутствующего СД и ожирения пока не так много, и выводы их неоднозначны. Так, ожирение является признанным фактором риска НАЖБП, тем не менее среди всех заболевших далеко не у каждого пациента с ожирением мы видим развитие выраженного ФП.

В 2006 г. опубликовано наблюдение, включавшее 36 человек с НАЖБП на стадии стеатогепатита и СД 2. В результате изучения влияния на развитие фиброза возраста, пола, ожирения, уровней липидов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) показано отсутствие корреляции между стадией ФП и данными факторами [17]. Другие исследователи пришли к выводу, что висцеральное ожирение коррелирует с тяжестью ФП у больных НАЖБП [18].

Диагностика ФП до настоящего времени представляет актуальную проблему: проведение инвазивного исследования – пункционной биопсии печени, которая признана эталонным методом, – при столь высокой распространенности НАЖБП нецелесообразно. Спектр неинвазивных методов широк, однако четкого алгоритма диагностики данного заболевания до настоящего времени не разработано. Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени не рекомендуется проведение массовых скрининговых программ по выявлению НАЖБП среди населения, что объясняется серьезной экономической нагрузкой и низкой эффективностью в условиях отсутствия медикаментозной терапии с доказанной эффективностью [19]. Вместе с тем пациенты из группы риска по развитию тяжелого ФП нуждаются в таком скрининге.

### Сведения об авторах:

Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии. ORCID: 0000-0003-4291-812X

Хайменова Татьяна Юрьевна – к.м.н., зав. отд. нием заболеваний печени. ORCID: 0000-0002-4599-4040

Кейян Виталия Александровна – н.с. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0001-7284-8842

Салиев Кирилл Германович – м.н.с. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Сбикина Евгения Сергеевна – м.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии. ORCID: 0000-0003-2195-9643

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отд. гепатологии. ORCID: 0000-0002-0344-8375

### Контактная информация:

Анисонян Анастасия Владимировна – м.н.с. Центра диагностики заболеваний печени. Тел.: +7(916)659-20-19; e-mail: anastasiya7651@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2869-0712

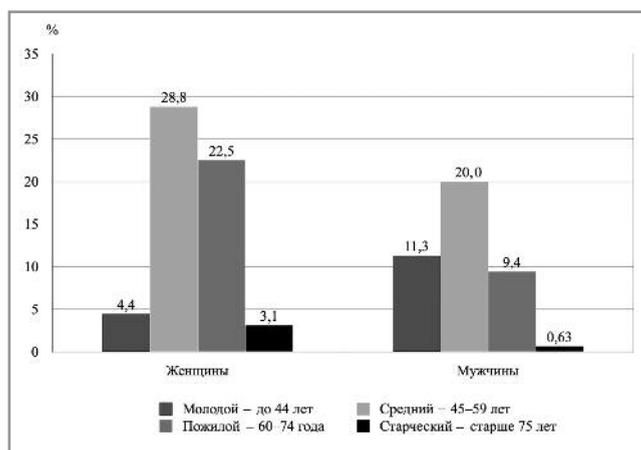


Рис. 1. Половой и возрастной состав участников исследования (%).

Эти обстоятельства определяют актуальность дальнейшего изучения прогностических факторов развития выраженного ФП у больных НАЖБП в группе коморбидных больных с сопутствующим СД 2 и ожирением.

**Цель исследования** – оценить частоту прогрессирования ФП до стадий 3–4 среди больных НАЖБП, СД 2 и ожирением, выявить предикторы формирования тяжелого ФП, предложить алгоритм диагностики фиброза у данной категории больных.

## Материалы и методы

На базе Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова проведено исследование, включавшее 160 пациентов с НАЖБП, СД 2 и ожирением и 50 больных НАЖБП без СД. Численность выборки рассчитана по формуле Плохинского и удовлетворяла требованиям к проведению биологических исследований [20]. Медиана возраста участников составила 56,6 года; включены 66 мужчин и 94 женщины. Половой и возрастной состав представлен на рис. 1.

В исследование включены пациенты старше 18 лет, имеющие НАЖБП, СД 2 и избыточную массу тела либо ожирение, а также подписавшие добровольное информированное согласие. Пациенты с вирусными гепатитами и заболеваниями печени другой этиологии, наличием алкогольного фактора в анамнезе или в настоящее время, онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами, ВИЧ, трансплантацией органа в исследование не включались.

Диагноз НАЖБП установлен при выявлении жировой инфильтрации печени по результатам серологического теста ФиброМакс (стеатоз 1-й степени и выше). Всем пациентам проводилось комплексное обследование для верификации диагноза и исключения других возможных этиологических факторов заболевания печени: маркеры вирусных гепатитов, аутоиммунные маркеры, при необходимости – анализ крови на болезни накопления (медь, церулоплазмин, обмен железа), при синдроме холестаза и подозрении на первичный склерозирующий холангит выполнялась магнитно-резонансная холангио-панкреатография. Всем больным проводились осмотр, сбор анамнеза и жалоб; с целью исключения алкогольного поражения печени использовали опросник AUDIT; фиксировались антропометрические данные.

Клинический анализ крови проводился на аппарате Advia 2120i (Siemens, Германия), биохимический анализ, иммуно-

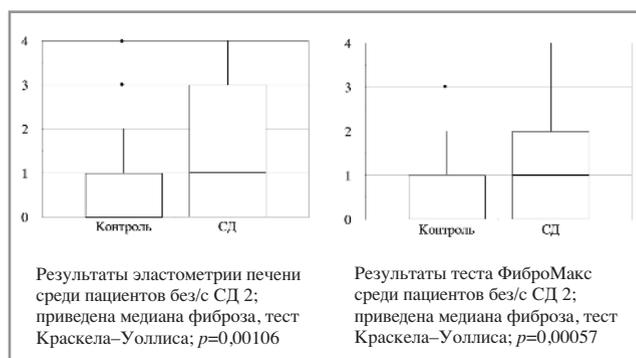


Рис. 3. Сравнение стадий ФП в группах пациентов без/с СД 2.

глобулины G, M – на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Olympus, Германия), аутоантитела – на аппарате Alegria (Orgentec Diagnostika, Германия), исследование коагулограммы – ACLTOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory, США).

При ультразвуковом исследовании печени (аппарат Philips ClearVue 850, Голландия) обращали внимание на наличие признаков стеатоза печени, очаговых образований, размеры воротной и селезеночной вен, размеры селезенки.

Всем пациентам проводилось определение стадии ФП двумя методами: серологический тест ФиброМакс (BioPredictive, Франция) и с использованием непрямой ультразвуковой эластометрии печени (аппарат FibroScan 502 TOUCH, Echosens, Франция); рис. 2 (см. на цветной вклейке).

Результаты определения стадии фиброза с использованием данных методов интерпретировались в соответствии со шкалой METAVIR [21].

Сорока пациентам выполнена пункционная биопсия печени по медицинским показаниям (чаще всего для исключения других возможных этиологических факторов поражения печени), что позволило провести сравнительную оценку диагностической точности эластометрии и панели ФиброМакс в определении степени ФП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования и статистических вычислений R: использовались корреляционный анализ, метод множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ, многофакторный анализ, сравнение показателей между группами методом Краскела–Уоллиса, сравнение числа пациентов – с помощью теста Фишера.

## Результаты

### Влияние СД

СД 2 и ожирение относятся к общепризнанным факторам риска НАЖБП, и в литературе обсуждаются вопросы о том, что прогрессирование ФП у пациентов с СД идет быстрее. Для изучения этого вопроса на нашей группе больных мы провели сравнительный анализ показателей ФП в группах пациентов с наличием сопутствующего СД и без него.

На рис. 3 видно, что среди больных с сопутствующим СД 2 отмечалось более высокое значение стадии ФП по данным двух методов исследования.

Дальнейший анализ проводился среди коморбидных больных НАЖБП в сочетании с СД 2. Результаты оценки ФП по стадиям двумя методами представлены в табл. 1.

Можно отметить, что большая часть пациентов не имели ФП – F0 по METAVIR у 32,5% по данным эластометрии и

**Таблица 1.** Распределение стадий ФП среди пациентов с НАЖБП, СД и ожирением

Стадия фиброза	Эластометрия	%	ФиброМакс	%
F0	52	32,5	47	29,5
F1	34	21,1	46	28,8
F2	23	14,4	32	19,7
F3	16	19	11	6,9
F4	35	22	24	15,1

**Таблица 2.** Разделение пациентов на группы в зависимости от стадии ФП

Группа	Стадия фиброза по данным эластометрии	Число пациентов	%
1-я	F3–4	51	31,9
2-я	F0–2	109	68,1

**Таблица 3.** Антропометрические показатели больных в 1 и 2-й группах

Данные	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Рост, м	1,7	1,67	$p>0,05$
Масса тела, кг	98,5	94	$p>0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,35	32,85	$p>0,05$
Окружность талии, см	1,12	1,09	$p>0,05$

**Таблица 4.** Сравнение степени стеатоза печени в 1 и 2-й группах

Данные	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Степень стеатоза печени по результатам теста ФиброМакс	3	3	$p>0,05$
Степень стеатоза печени по результатам эластометрии + КПУЗ*	2,3	2	$p>0,05$

\*КПУЗ – контролируемый параметр ультразвукового затухания.

29,5% по данным ФиброМакс. Вместе с тем число больных с продвинутым ФП и ЦП велико – почти 1/3 исследуемых.

Для выявления прогностических факторов формирования продвинутого ФП (F3–4 по METAVIR) мы разделили пациентов на 2 группы с последующим сравнительным анализом:

- 1-я группа: больные с фиброзом стадии 3 и ЦП (F3–4 по METAVIR);
- 2-я группа: больные с фиброзом стадий 0–2 (F0–2 по METAVIR).

Учитывая многолетний опыт использования эластометрии печени и ее доказанную достоверность в определении продвинутых стадий ФП, мы использовали данный метод для формирования исследуемых групп (табл. 2) [12].

**Таблица 5.** Лабораторные показатели пациентов в 1 и 2-й группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	Тест Краскела–Уоллиса
Гемоглобин, г/л	134	141	$p>0,05$
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /мкл	4,1	4,8	$p>0,05$
Гематокрит, г/л	39,7	41,1	$p>0,05$
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /мкл	185	222	$p<0,05$
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,2	6,7	$p>0,05$
СОЭ, мм/ч	27,1	24,2	$p>0,05$
Холестерин, ммоль/л	5,59	5,67	$p>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	3,33	3,01	$p>0,05$
ЛПОНП, ммоль/л	0,51	0,49	$p>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,42	1,57	$p>0,05$
Триглицериды, ммоль/л	2,03	1,94	$p>0,05$
Альбумин, г/л	39	41	$p>0,05$
Бирирубин, мкмоль/л	15,5	11,1	$p<0,05$
АЛТ, Ед/л	70	45,5	$p<0,05$
АСТ, Ед/л	50,5	29	$p<0,05$
ГГТП, Ед/л	89,5	39	$p<0,05$
ЩФ, Ед/л	90,5	88,2	$p>0,05$
Протромбин, %	83,5	90	$p<0,05$
A2M	2,67	1,72	$p<0,05$
Гаптоглобин, ммоль/л	1,21	1,51	$p<0,05$
Аполипопротеин А1, г/л	1,27	1,36	$p>0,05$

*Примечание.* ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, А2М – альфа-2-макроглобулин.

### Влияние ожирения и стеатоза печени

Для оценки влияния ожирения на риск формирования тяжелого ФП проводилось сравнение антропометрических показателей пациентов в 1 и 2-й группах методом Краскела–Уоллиса (табл. 3).

В результате проведенного анализа статистически значимых различий между группами по росту, массе тела, индексу массы тела, окружности талии (как маркеру висцерального ожирения) не выявлено ( $p>0,05$ ), из чего можно сделать вывод, что ожирение не является маркером наличия у больного продвинутого ФП.

С целью выявления роли степени стеатоза в прогрессировании ФП мы сравнили показатели стеатоза в группах с умеренным и тяжелым фиброзом (табл. 4).

В табл. 4 приведены медианы степени стеатоза, сравнение проводилось методом Краскела–Уоллиса, статистически значимого различия между двумя изучаемыми группами мы не получили, что говорит об отсутствии связи степени жировой инфильтрации с тяжестью ФП.

Таблица 6. Значения ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия прогрессирования ФП

Данные	Стабилизация/регресс ФП	Прогрессирование ФП	Тест Краскела–Уоллиса
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30	35,1	$p < 0,05$

### Лабораторные пробы

Поиск лабораторных маркеров ФП и создание на их основе серологических расчетных тестов для неинвазивной диагностики продолжается не один десяток лет; тем не менее единого универсального теста до настоящего времени не разработано. Течение НАЖБП у коморбидных больных имеет свои особенности: сопутствующие СД и ожирение утяжеляют заболевание и ухудшают прогноз, поэтому мы поставили задачу выявить лабораторные особенности пациентов с тяжелым фиброзом и предложить новый алгоритм диагностики ФП у данной категории больных.

Нами проанализированы показатели коагулограммы, клинического и биохимического анализа крови, липидного спектра и некоторых специфических белков плазмы крови больных с фиброзом стадий 3–4 (F3–4 по METAVIR) в сравнении с аналогичными показателями пациентов с менее тяжелым фиброзом (F0–2); табл. 5.

При сравнении медиан показателей методом Краскела–Уоллиса отличие между группами можно считать значимым при  $p < 0,05$ . Из табл. 5 видно, что среди пациентов с тяжелым фиброзом отмечались более низкие уровни тромбоцитов, протромбина и гаптоглобина; более высокие уровни отмечались по следующим показателям: билирубин, АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), альфа-2-макроглобулин, что позволяет рассматривать данные показатели как предикторы формирования тяжелого ФП.

### Исследование ФП в динамике

Шестидесяти пациентам проведена оценка стадии ФП в динамике с интервалом 2 года с использованием эластометрии печени: прогрессирование фиброза на 1 и более стадию по шкале METAVIR отмечено у 8 пациентов из 60 (13,3%). Предиктором прогрессирования ФП можно назвать повышенный индекс массы тела (ИМТ) – в группе пациентов с прогрессированием фиброза ИМТ статистически значимо выше, чем у больных без прогрессирования (табл. 6).

Таким образом, несмотря на то, что ожирение не является маркером наличия у больного продвинутого ФП в настоящее время, его можно считать фактором риска прогрессирования фиброза в будущем.

Для оценки влияния предикторов на риск наличия тяжелого ФП мы использовали регрессионный анализ, в результате чего наиболее значимыми маркерами выраженного ФП следующие: ГГТП, гаптоглобин и альфа-2-макроглобулин.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно предложить включить определение данных показателей в скрининг в группе коморбидных больных НАЖБП в сочетании с СД 2 и ожирением.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования частично соотносятся с международными данными.

Так, интересное наблюдение, касающееся предикторов прогрессирования ФП у пациентов с НАЖБП, представлено в начале 2019 г. В исследование включены 1562 человека с НАЖБП и умеренным ФП, наблюдение за ними продолжалось в течение 10 лет. По истечении 3-летнего периода наблюдения отмечено прогрессирование ФП у 4,4% исследуе-

мых, через 5 лет – у 6,7% и через 10 лет – у 16,7% больных. Методом многомерного дисперсионного анализа выявлены факторы, влияющие на прогрессирование фиброза, – возраст старше 50 лет, уровень альбумина менее 42 г/л и наличие СД. Степень стеатоза не влияла на прогрессирование ФП [22]. В нашей работе показатели прогрессирования ФП выше, что, вероятно, связано с наличием у всех пациентов нашего исследования двух сопутствующих патологий: СД 2 и ожирения.

В 2008 г. испанские ученые представили результаты изучения особенностей НАЖБП при СД в сравнении с больными без диабета. Исследовано 217 случаев морфологически верифицированной НАЖБП, 36 из них – в сочетании с СД. По результатам обследования пациенты с СД имели более высокие показатели НОМА-индекса, ГГТП, NFS-индекса (NAFLD fibrosis score – индекс ФП у больных НАЖБП), более выраженные признаки стеатогепатита, выше степень стеатоза и ФП, чем пациенты без диабета. Методом логистической регрессии доказана связь между СД и НАСГ, а также показана роль СД как независимого фактора риска тяжелого ФП. Результаты нашего исследования частично согласуются с приведенными результатами: в нашей работе пациенты с СД также имели более высокие показатели ФП, чем больные без диабета [23].

В другой работе проводилось изучение ФП среди пациентов с СД и НАЖБП методом эластометрии: 18,8% пациентов с НАЖБП и СД имели фиброз стадий 2–3, 13,8% – ЦП. Среди больных СД большинство имели стеатоз печени, из них около 30% – умеренный или выраженный фиброз (F2–4) [24]. В нашем исследовании показатели ФП среди пациентов даже выше – 46,4% обследованных имеют фиброз стадий 2–4, разница может быть обусловлена наличием коморбидности: помимо НАЖБП и СД все пациенты имели избыточную массу тела или ожирение.

Другие авторы приводят следующие данные: больные СД 2 имели тяжелый ФП (F3–4 METAVIR) в 21% случаев (в нашем исследовании – 31,9%). При проведении многофакторного анализа с наличием НАЖБП ассоциировались ожирение, повышенный уровень триглицеридов и АЛТ, в то время как выраженный фиброз был связан с повышенным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), АЛТ, ГГТП. Вместе с тем по результатам нашего исследования связи между уровнем ЛПВП (и наличием дислипидемии в целом) и тяжестью ФП не выявлено [25].

Ранее также изучались распространенность фиброза, стеатоза и факторы риска развития ФП китайскими учеными. Результаты частично соотносятся с нашими данными: в качестве независимых предикторов фиброза (F2 и выше) названы возраст, повышенный уровень артериального давления, окружность талии, ИМТ, курение, более низкий уровень тромбоцитов, в то время как в нашей работе связи тяжелого ФП с возрастом и ожирением, как периферическим, так и абдоминальным, выявлено не было [16].

### Заключение

Подводя итоги по вопросу диагностики ФП у пациентов с НАЖБП, СД 2 и ожирением, можно сказать, что СД, безусловно, является фактором риска продвинутого ФП и

все эти пациенты нуждаются в пристальном внимании врача и дифференцированном подходе. Хотя изолированная оценка предикторов прогрессирования тяжелого ФП не может служить самостоятельным диагностическим инструментом, можно считать целесообразным определение

данных показателей на первом этапе обследования для формирования группы риска и выбора дальнейшей тактики.

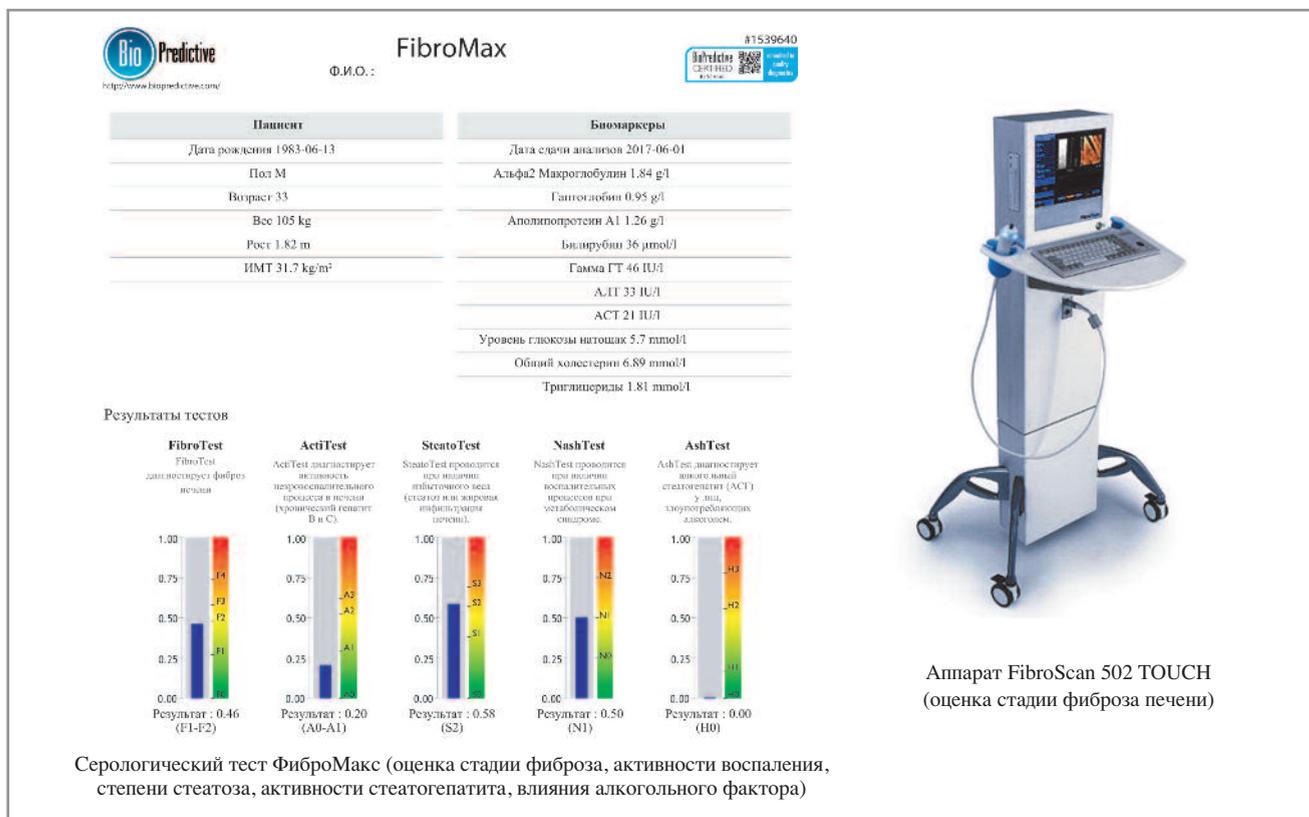
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48:97-113. doi: 10.3109/10408363.2011.596521
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Atlas of health in Europe/2nd edition. 2008.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8 (In Russ.)].
- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas: Key Messages. <http://diabetesatlas.org/key-messages.html>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Russian Federation: Clinical and Statistical report according to the Federal Diabetes Register. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)].
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008;2:29-37. [Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Brashchenko AV. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2008;2:29-37 (In Russ.)].
- Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):306-15. doi: 10.1007/s11892-010-0122-6
- Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver. *Gastroenterol Dietol*. 2010;56(1):7-11.
- Byrne C, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62:47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Adams L, Anstee Q, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138-53. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Tilg H, Moschen A, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147
- Carr R, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):639-52. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
- Donati B, Motta B, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates PNPLA3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63:787-98. doi: 10.1002/hep.28370
- Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut – liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:471-6. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007
- Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Diabetes mellitus type 2: from theory to practice. Ed. II Dedova, MV Shestakova. Moscow: Medical Information Agency, 2016 (In Russ.)].
- Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37). doi: 10.1097/MD.00000000000012356
- Amarapurka D, Amarapurkar A, Patel N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2006;5(1):30-3.
- Petta S, Amato M, Di Marco V, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):238-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04929.x
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1970; с. 367 [Plokhinsky NA. Biometrics. 2nd ed. Moscow: Moscow State University Publishing House, 1970; p. 367 (In Russ.)].
- Gines P, Gaupera I, Lammert F, et al. Screening for Liver Fibrosis in the General Population: A Call to Action. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):256-60. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30081-4
- Tada T, Toyoda H, Sone Y, et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1111/jgh.14734
- Aller de la Fuente R, Mora Cuadrado N, Tafur C, et al. Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(6):354-60. doi: 10.1016/j.endinu.2017.12.011
- Sporea I, Mare R, Lupuşoru R, et al. Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis. *Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):167-74. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.lsf
- Lai L, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1111/jgh.14577

Поступила 18.05.2020

**К статье А.В. Анисоняна и соавт. «Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени» (с. 73)**



**Рис. 2. Неинвазивные методы оценки ФП.**