

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА - ЗВЕНЬЯ ОДНОГО ПРОЦЕССА

Тишковский С. В. (tishkovsky@rambler.ru), Давыдчик Э. В. (davydchike@mail.ru),
Никонова Л. В. (lola.nikonova.58@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Количество пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) в мире неуклонно растет. Эти патологические состояния имеют общий патогенез: связь с ожирением и инсулинорезистентностью. Патогенез НАЖБП изучен недостаточно. В то же время эндокринологи не уделяют должного внимания НАЖБП у пациентов с СД 2 типа, поэтому основной задачей эндокринологов является выявление достоверных диагностических маркеров этого заболевания с целью назначения эффективных схем лечения. В статье представлены современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, основные группы препаратов и перспективы для лечения НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метаболический синдром, патогенез, диагностика, лечение.

На сегодняшний день известно, что при избыточной массе тела или ожирении часто наблюдаются изменения в печени, которые не связаны с вирусными и аутоиммунными гепатитами, холестатическими заболеваниями печени, употреблением алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (алкогольная болезнь печени развивается при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г чистого этанола в день для мужчин) [13]. Эти изменения не связаны с токсическими поражениями печени в анамнезе: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, НПВП, метотрексата, соматостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафталена, тетрагидрид углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксида свинца, фосфора, тетрагидроэтана и пентахлорэтана, воздействие фитотоксинов и микотоксинов: афлатоксинов, амантинов и горимитрина). У этих пациентов в анамнезе отсутствует указание на быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание в анамнезе, на установленную онкопатологию и на другие факторы, вызывающие вторичное поражение печени.

Изменения в печени при избыточной массе тела или ожирении, не связанные с указанными выше факторами, характерны для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая включает на разных стадиях стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАСГ с фиброзом и цирроз печени [3, 17, 19]. Основным важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, является отсутствие употребления пациентами алкоголя в дозах, несущих вред здоровью [7, 20].

В основе патогенеза НАЖБП лежит феномен инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемия [2]. Как указывалось выше, исключением являются случаи вторичной или «специфической» НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем [15].

Впервые данное заболевание было описано в 1980 г. J. Ludwig и сотрудниками в клинике Мэйо (Миннесота, США). При исследовании биоптатов печени ученые обнаружили изменения, характерные для алкогольной болезни печени у пациентов, не злоупотреблявших алкогольными напитками [32]. В результате был введен термин: НАЖБП. С этого времени в ведущих странах мира активно изучаются эпидемиология, этиология, патогенез, клинические особенности данного заболевания, а также разрабатываются подходы к терапии и профилактике [6].

По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20-30%, 15% – в странах Азии, а в Саудовской Аравии при проведении компьютерной томографии печени она составляет около 10% [22]. Исследовали данную проблему и иранские ученые: распространенность НАСГ, по их данным, составила 2,9%, причем факторами риска служили мужской пол, городской образ жизни, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение [35]. В США распространенность НАЖБП в среднем в популяции составляет 30%, в Италии – 25% [6].

В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. фармацевтической компанией Санофи-Авентис проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG L 01903, в роли координатора которого выступал академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин. Данное исследование позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в России [9]. С 25 марта по 26 ноября 2007 г. в 208 исследовательских центрах России было обследовано 30787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. За этот период всем пациентам, включенным в исследование, независимо от причины обращения за медицинской помощью проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, клинический и биохимический анализы крови. Собирались и анализировались демографические и антропометрические показатели исследуемых (возраст, пол, социальный статус). При сборе анамнеза важное значение уделялось сопутствующим заболеваниям и состояниям, выявленным до включения в программу исследования. Особого внимания заслуживало употребление алкогольных напитков, поэтому при опросе уточнялись количество и тип алкогольных напитков, количественное содержание в них алкоголя. При

осмотре выявлялись признаки поражения печени (телеангиоэктазии – 6,7%, иктеричность склер – 5,7%, пальмарная эритема – 2,2%, порхающий тремор кистей – 1,2%). Далее при перкуссии и пальпации оценивались размеры печени. Гепатомегалия выявлялась у 11,9% обследуемых. При лабораторном исследовании учитывались следующие показатели: активность АЛТ, АСТ, ГГТ, уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, протромбиновое время, количество тромбоцитов, HbS-антитела и HCV-антитела. При УЗИ органов брюшной полости происходила оценка паренхимы и размера печени и поджелудочной железы, диаметра воротной и селезеночных вен.

Таким образом, на основании анамнеза, лабораторных исследований и УЗИ печени был выставлен диагноз НАЖБП. Учитывая большое число пациентов, биопсия печени не проводилась. Получены следующие результаты: НАЖБП выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% пациентов, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%.

По результатам исследования установлена значимость всех анализируемых факторов риска, причем наиболее распространенными факторами в популяции НАЖБП были: артериальная гипертензия, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ.

При 5-летнем наблюдении за 4954 участниками исследования без НАЖБП и сахарного диабета (СД) 2 типа у 13% развилась НАЖБП. Распространенность НАЖБП была в 2,5 выше в группе с высокой тощаковой гиперинсулинемией [33].

В Республике Беларусь аналогичного исследования не проводилось. Выполнены выборочно похожие единичные исследования на промышленных предприятиях [5].

Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС). Поэтому некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих МС [15].

Одним из проявлений МС является также нарушение углеводного обмена.

По данным главного эндокринолога Республики Беларусь А.П. Шепелькевич [1], ежегодно в стране число пациентов с СД увеличивается на 6-10%. В 2014 г. число пациентов с СД увеличилось на 15,5 тыс. чел., достигнув на начало 2015 г. около 270 тыс. чел., большинство из них болеет СД 2 типа.

По данным опроса и обследования пациентов, риск возникновения диабета в течение 10 лет в Беларуси составляет 15,5%. Этот показатель считается умеренным. Одним из ведущих факторов риска развития СД 2 типа является ожирение. Помимо того, провоцирует возникновение диабета генетическая пред-

расположенность, переедание, употребление ряда продуктов, провоцирующих заболеваемость, снижение физической активности, наличие хронических стрессов, курение, чрезмерное употребление алкоголя.

Заболеваемость СД увеличивается во всем мире. Этот диагноз установлен около 387 млн пациентов. По прогнозам медиков, к 2030 г. более 550 млн людей будут страдать от СД. По разным оценкам, в Беларуси количество пациентов с СД в ближайшие 10 лет удвоится.

Этиопатогенез. Эти патологические состояния (НАЖБП и СД 2 типа) имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и ИР, которые являются основой патогенеза НАЖБП, СД 2 и других заболеваний, ассоциированных с МС (рисунок) [15].

На сегодняшний день доказана роль СД 2 типа, который встречается в 22,8% случаев среди пациентов с НАЖБП и также служит фактором риска НАЖБП. По мнению авторов, НАЖБП в свою очередь свидетельствует прежде всего о высоком риске СД 2 типа [26, 36]. Существуют данные, которые указывают на то, что с помощью ультразвука выявляется жировой гепатоз при СД 2 типа, по данным одних авторов, в 50% [28], и других – в 75% [16, 27] случаев, а среди пациентов с СД 2 типа и ожирением – 100% [16]. Следует учитывать, что только при условии, если содержание жира в печени более 30%, то УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью: специфичность составляет 89-100%, чувствительность – 83-93% [15].

При этом среди пациентов с НАЖБП насчитывается от 34 до 74% пациентов с СД 2 типа [21].

Механизмы НАЖБП до конца не изучены и продолжают активно исследоваться. Сразу несколько работ посвящены роли гиперинсулинемии в развитии НАЖБП. Практически у всех пациентов с НАЖБП наблюдается постпрандиальная гиперинсулинемия [30].

На степень выраженности фиброза у пациентов с НАЖБП без СД 2 типа влияет не уровень глюкозы, а постпрандиальная гиперинсулинемия. Таким пациентам рекомендуется проводить тест на толерантность к глюкозе для раннего выявления заболевания и начала лечения [31]. Установлено, что сочетание СД 2 типа и НАСГ в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [23]. Проводились исследования, в результате которых сделаны выводы, что СД 2 типа является



Рисунок – Висцеральное ожирение

независимым фактором риска возникновения и прогрессирования фиброза и повышенной смертности у пациентов с НАЖБП [34].

Таким образом, оба этих заболевания являются риском развития друг для друга и усугубляют течение друг друга [11]. В последние годы наблюдается рост количества пациентов с НАЖБП на фоне СД, в связи с чем особую актуальность приобрела проблема поиска приоритетных направлений диагностики и лечения данного заболевания [7].

Благодаря генетическим исследованиям, выделены 4 группы генов, экспрессия которых прямо или косвенно приводит к формированию НАЖБП. Это гены, отвечающие за развитие и прогрессию стеатоза, окисление жирных кислот, окислительный стресс и экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [18]. Кроме того, установлено влияние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты, низкой физической активности, патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [20]. Как один из важных механизмов ИР рассматривают фосфорилирование инсулинового рецептора первого типа, опосредованное действием TNF- α [8]. Кроме того, выявлена роль других медиаторов, основной источник которых – жировая ткань, особенно ее висцеральный пул. Это – резистин, способствующий развитию ИР, адипонектин (антагонист резистина), лептин (активатор β -окисления жирных кислот) и др. При чрезмерном увеличении массы жировой ткани нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину [8, 20].

Единогласно хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует.

Считают, что в основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот, повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени, нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме ЛПНП [13].

Таким образом, патогенез НАЖБП является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена, как указывалось выше, рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина, резистина и др.

В последние годы рассматривается также влияние на инсулинорезистентность 3 основных гепатокинов: фетуина А, ангиопоэтинподобного протеина (ANGPTL) 8/бетатропина и фактора роста фибробластов 21 (FGF21) [29].

Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно приводит к развитию воспаления (собственно гепатит) [12].

Под влиянием генетических факторов и избыточного притока свободных жирных кислот (СЖК) нарушается связывание и разрушение инсулина гепатоцитами, а также происходит активация глюконеогенеза в печени. Эти изменения способствуют развитию гиперинсулинемии и гипергликемии.

Вследствие гиперинсулинемии и часто наблюдающейся при ожирении активации симпатoadrenal-

ной системы в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества ЛПОНП. Тесная связь развития НАЖБП с висцеральным ожирением может объясняться повышенным притоком СЖК непосредственно к печени по воротной вене. Гормональные нарушения, сопутствующие висцеральному ожирению (нарушение секреции кортизола и половых стероидов), в свою очередь также усугубляют ИР. Возрастающая интенсивность митохондриального окисления сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, перекисное окисление, избыточная продукция TNF- α в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета- и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. По такому «сценарию» развивается НАСГ, у некоторых пациентов прогрессирующий до стадии цирроза [13].

Недавние исследования Fracanzani с соавторами показали, что наличие жировой дистрофии печени является независим фактором риска, предсказывающим увеличение толщины интима-медиа, а также увеличением систолического артериального давления [24].

Не менее важна роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Высокая активность компонентов РАС обуславливает ИР периферических тканей и способствует снижению инсулиновой секреции. Поэтому блокада рецепторов ангиотензина может оказывать позитивное влияние на метаболические процессы, определяющие развитие манифестного СД и НАЖБП [25].

Клиническая картина [13]. НАЖБП может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании пациента по другому поводу. В некоторых случаях в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением МС: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию цирроза печени, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, нарушение ритма сна и т. д. [13].

Диагностика. При объективном осмотре, как правило, выявляются признаки ожирения. При стеатозе и НАСГ обнаруживается умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, асцит.

В биохимическом анализе крови возможно выявление повышения уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина.

Вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхний лимит нормальных значений более чем в 2 раза [19]. Уровень ГГТ повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в два раза. Повышение уровня ЩФ наблюдается у трети пациентов и также обычно не превышает норму более чем в два раза. Дислипидемия выступает как характерная черта заболевания. Для диагностики НАЖБП используют также ультразвуковое исследование печени, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Следует подчеркнуть, что указанные методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Биопсия печени – современный «золотой стандарт» диагностики формы и стадии НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени [4]. Инвазивный характер этой процедуры лимитирует ее широкое применение [16].

Тест ФиброМакс представляет собой неинвазивный метод, позволяющий на основании специального математического расчета, в который включаются биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить активность некро-воспалительного процесса, стадию фиброза печени. ФиброТест является альтернативой биопсии печени у пациентов, страдающих хроническим гепатитом В и С, алкогольной и неалкогольной болезнью печени.

Эластометрия печени – метод, позволяющий проводить неинвазивную оценку выраженности фиброза, однако у пациентов с ожирением результаты эластометрии могут оказаться недостоверными, что ограничивает его применение у данной категории пациентов [10].

Диагностика инсулинорезистентности в ряде случаев проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках МС, может применяться для контроля эффективности лечения МС. Для подтверждения инсулинорезистентности можно пользоваться следующими показателями: расчет показателя НОМА-IR, Индекс Саго.

Дифференциальный диагноз. В процессе диагностики НАЖБП следует обязательно исключить другие причины поражения печени, о чем упоминалось в начале статьи.

Несмотря на активное изучение проблемы НАЖБП, абсолютных алгоритмов лечения данного заболевания не разработано. Лечение нарушений углеводного обмена и НАЖБП является совместной задачей эндокринологов и гепатологов, учитывая сложность механизмов патогенеза этих двух заболеваний. С.Н. Михтеев с соавторами предлагают современную, на их взгляд, концепцию комбинированного патогенетического лечения НАЖБП, которая должна включать следующие направления [14].

I. Базовая (этиопатогенетическая) терапия

1. Коррекция массы тела: модификация образа жизни: сбалансированное питание с подсчетом кало-

рийности суточного рациона, физическая активность; препараты, снижающие массу тела; курсы иглорефлексотерапии; психотерапевтическое пособие (в случае расстройств питания – переедания, обжорства, булимии).

2. Преодоление инсулинорезистентности (инсулиносенситайзеры): бигуаниды.

3. Коррекция липидного обмена: полиненасыщенные жирные кислоты; препараты урсодезоксихолевой кислоты; гепатопротекторы; препараты пре- и пробиотического действия; фибраты, статины.

4. Антиоксидантная терапия: мембраностабилизаторы и антиоксиданты.

II. «Антитриггерная» терапия

1. Отмена или снижение дозы гепатотоксичных лекарственных средств с параллельным назначением гепатопротекторов.

2. Лечение патологии желудочно-кишечного тракта по общепринятым схемам с учетом гепатотоксичности препаратов и гепатопротекторным сопровождением.

3. Коррекция дисбиоза: деконтаминация кишечника в сочетании с гепатопротекторами; пребиотики, пробиотики, симбиотики, симбиотики.

4. Раннее адекватное лечение наследственных метаболических, острых и хронических инфекционных, эндокринных и гипоксических заболеваний и состояний.

5. Применение незаменимых аминокислот (глутамин, цитраргинин и др.).

6. Индукторы монооксигеназной системы, индуцирующие оксидазную ферментативную активность микросом печени, усиливающие образование глюкуроноидов, способствующие выведению из организма эндогенных и экзогенных метаболитов.

III. Антифибротическая терапия

1. Препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза: препараты урсодезоксихолевой кислоты; препараты, снижающие концентрацию TNF- α (пентоксифиллин, фосфоглив); подавление избыточной активации макрофагов – снижение уровня TGF- β (ингибиторы рецепторов ангиотензина). Перспективные направления: растворимые рецепторы цитокинов и антицитокиновых антител; антагонисты эндотелина.

2. Препараты неспецифического действия: мембраностабилизаторы и антиоксиданты; флавоноиды; фосфатидилхолин.

IV. Хирургическое лечение

1. Хирургическая коррекция портальной гипертензии.

2. Ортопеченочная трансплантация печени (при прогрессировании печеночной недостаточности).

Далее приводим некоторые данные материалов Российского общества по изучению печени за 2015 г. (13), которые составлены на основании мировых клинических исследований.

1. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Данные лекарственные средства являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно.

2. Статины

Статины рекомендуется назначать с целью кор-

рекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако данные клинических исследований о влиянии статинов на НАЖБП в настоящее время еще не получены.

3. Витамин Е

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сопутствующего СД и может быть включен в комплексную терапию пациентов только данной группы. С другой стороны, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности, в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой считается 400 мг в сутки однократно.

4. Метформин

Отдаленные результаты терапии метформинем при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП.

5. Тиазолидиндионы

Пиоглитазон в дозе 30 мг/сут по-прежнему обсуждается в качестве возможного препарата для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако долгосрочные данные об эффективности пиоглитазона не демонстрируют преимуществ терапии данным препаратом по сравнению с изменением диеты и регулярными физическими упражнениями. Прием роглитазона (дерибат тиазолидиндиона), как показал мета-анализ, проведенный в 2010 г., повышает риск инфаркта миокарда у пациентов с метаболическим синдромом – данный препарат исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП.

6. Урсодезоксихолевая кислота

Доказано, что урсодезоксихолевая кислота в дозе 30 мг/кг массы тела приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о положительном влиянии

УДХК на некрвоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено.

7. Эссенциальные фосфолипиды

Обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По некоторым данным, их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень сывороточных трансаминаз. Необходимы дальнейшие исследования. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться дополнительные свойства (например гиполлипидемические). Убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии на течение НАСГ не получено.

8. Глицерризиновая кислота

Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии глицерризиновой кислоты на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено.

Однако все эти позиции нуждаются в дальнейшем подтверждении клиническими наблюдениями.

Известно также, что проводились исследования препарата лираглутид у женщин с СД 2 типа и НАЖБП в течение 6 месяцев. Оказалось, что он не только уменьшает уровень гликированного гемоглобина и ИМТ, но и снижает исходно повышенные уровни АЛТ и степень фиброза печени [16].

Таким образом, одной из основных задач гепатологии 21 века остается выявление наиболее достоверных диагностических маркеров НАЖБП как проявления МС, и на основании их определение ранних предикторов, во многом определяющих прогноз заболевания, с дальнейшей разработкой эффективных схем лечения НАЖБП.

Литература

1. Белорусские новости [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://naviny.by/rubrics/society/2015/03/05/ic_news_116_455081/ Дата доступа: 14.01.2016.
2. Буеверов, А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клини. перспективы гастроэнтерол. - 2009. - № 1. - С. 3–9.
3. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е. И. Вовк // Медицинский совет. - 2013. - № 10. - С. 46–53.
4. Диденко, В. И. Современные методы определения фиброза печени / В. И. Диденко // Гастроэнтерология. – 2013. - Т.48. - № 2. – С. 28–35.
5. Достижения медицинской науки Беларуси [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://med.by/dmn/book.php?book=13-14_3. Дата доступа: 14.01.2016.
6. Драпкина, О. М. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Врач. – 2010. - № 3. – С. 30–33.
7. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему / О. М. Драпкина, В. И. Смирин // Лечащий врач. – 2010. –

Literatura

1. Belorusskiye novosti [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: http://naviny.by/rubrics/society/2015/03/05/ic_news_116_455081/ Data dostupa: 14.01.2016.
2. Buyeverov, A.O. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni: obosnovaniye patogeneticheskoy terapii / A.O. Buyeverov, P.O. Bogomolov // Klin. perspektivy gastroenterol. - 2009. - № 1. - S. 3–9.
3. Vovk, Ye.I. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni: ot nauchnykh dostizheniy k klinicheskim algoritmam / Ye.I. Vovk // Meditsinsky sovet. - 2013. - № 10. - S. 46–53.
4. Didenko, V.I. Sovremennyye metody opredeleniya fibroza pecheni / V.I. Didenko // Gastroenterologiya. – 2013. - T.48. - № 2. – S. 28–35.
5. Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: http://med.by/dmn/book.php?book=13-14_3. Data dostupa: 14.01.2016.
6. Drapkina, O. M. Sakharnyy diabet kak faktor riska nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / O.M. Drapkina, V. I. Smirin, V. T. Ivashkin // Vrach. – 2010. - № 3. – S. 30–33.
7. Drapkina, O.M. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni - sovremenny vzglyad na problemu / O.M. Drapkina, V.I. Smirin // Lechaschy vrach. – 2010. – Tom 5, № 5. – S. 57–61.
8. Drapkina, O.M. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni

Том 5, № 5. – С. 57-61.

8. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О. М. Драпкина // Справ. поликлинич. врача. – 2008. – № 3. – С. 77–80.

9. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О. М. Драпкина, Д. С. Гацолаева, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2010. – №2. – С. 72–78.

10. Журавлева, Л. В. Преимущества и недостатки современных методов диагностики неалкогольной жировой болезни печени / Л. В. Журавлева, Е. В. Огнева // Украинський медичний вісник. – 2014. – №10. – С. 19-21.

11. Журавлева, Л. В. Приоритетные направления оптимизации диагностики неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Л. В. Журавлева, А. А. Бабичева // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 10. – С. 129-137.

12. Лазебник, Л. Б. Роль метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №11. – С. 124-133.

13. Маевская, М. В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / М. В. Маевская [и др.] // Российское общество по изучению печени. Методические рекомендации для врачей под редакцией академика РАН, профессора В. Т. Ивашкина. – М.: РОПИП, 2015. – 32 с.

14. Мехтиев, С. Н. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Мехтиев С. Н. [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 113–117.

15. Мохорт, Т. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения / Т. В. Мохорт // Медицинские новости. – 2012. – № 4. – С. 4-10.

16. Пашкова, Е. Ю. Возможности препарата лираглутид (Виктоза) в мультифакторном управлении сахарным диабетом 2-го типа / Е. Ю. Пашкова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 21-24.

17. Силивончик, Н. Н. Комбинированные препараты эссенциальных фосфолипидов и глицирризинатов в лечении неалкогольной жировой болезни печени / Н. Н. Силивончик // Здравоохранение. – 2015. – № 10. – С. 51-57.

18. Успенский, Ю. П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 41–46.

19. Щекина, М. И. Метаболический синдром – пандемия XXI века / М. И. Щекина // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 38–45.

20. Щекина, М. И. Неалкогольная жировая болезнь печени / М. И. Щекина // Consilium medicum. – 2009. – Том 11, № 8. – С. 37–39.

21. Bellentani, S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. Bellentani, M. Marino // Annals of Hepatology. – 2009 – Vol. 8, № 1. – P. 4–8.

22. Bellentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani [et al.] // Dig Dis. – 2010. – Vol. 28. – P. 155–161.

23. Bugianesi, E. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1082–1090.

24. Fracanzani, A. L. Carotid artery intima-media thickness

i metaboлическy синдром / O.M. Drapkina // Sprav. poliklinich. vracha. – 2008. – № 3. – S. 77–80.

9. Drapkina, O.M. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni kak komponent metaboлическogo sindroma / O.M. Drapkina, D.S. Gatsolayeva, V.T. Ivashkin // Rossyskiye meditsinskiye vesti. – 2010. – №2. – S. 72–78.

10. Zhuravleva, L.V. Preimushchestva i nedostatki sovremennykh metodov diagnostiki nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / L.V. Zhuravleva, Ye.V. Ogneva // Ukrainsky medichny visnik. – 2014. – №10. – S. 19-21.

11. Zhuravleva, L.V. Prioritetnye napravleniya optimizatsii diagnostiki nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni u patsiyentov s sakharnym diabetom 2-go tipa / L.V. Zhuravleva, A.A. Babicheva // Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. – 2011. – № 10. – S. 129-137.

12. Lazebnik, L. B. Rol metaboлическoy kishechnoy mikroflory v diagnostike nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / L. B. Lazebnik [i dr.] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2012. – №11. – S. 124-133.

13. Mayevskaya, M.V. Diagnostika i lecheniye nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / M. V. Mayevskaya [i dr.] // Rossyskoye obshchestvo po izucheniyu pecheni. Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey pod redaktsiyey akademika RAN, professora V.T. Ivashkina. – M.: ROPIP, 2015. – 32 s.

14. Mekhtiyev, S.N. Sovremenny vzglyad na patogenez, diagnostiku i lecheniye nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / Mekhtiyev S.N. [i dr.] // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. – 2010. – № 3–4. – S. 113–117.

15. Mokhort, T.V. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni i sakharny diabet: aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya / T.V. Mokhort // Meditsinskiye novosti. – 2012. – № 4. – S. 4-10.

16. Pashkova, Ye.Yu. Vozmozhnosti preparata liraglutid (Viktoza) v multifaktornom upravlenii sakharnym diabetom 2-go tipa / Ye.Yu. Pashkova // Problemy endokrinologii. – 2012. – № 2. – S. 21-24.

17. Silivonchik, N. N. Kombinirovannyye preparaty essentsialnykh fosfolipidov i glitsirrizinatov v lechenii nealkogolnoy zhirovoy bolezn pecheni / N. N. Silivonchik // Zdravookhraneniye. – 2015. – № 10. – S. 51-57.

18. Uspensky, Yu.P. Metaboлическy sindrom i nealkogolny steatogepatit: prichinno-sledstvenny kontinuum / Yu.P. Uspensky, Ye.V. Balukova // Gastroenter. Prilozheniye k zhurnalu Sotsilium medicum. – 2009. – № 1. – S. 41–46.

19. Shchekina, M. I. Metaboлическy sindrom - pandemiya XXI veka / M. I. Shchekina // Meditsinsky sovet. – 2013. – № 5. – S. 38–45.

20. Shchekina, M.I. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni / M.I. Shchekina // Consilium medicum. – 2009. – Том 11, № 8. – S. 37–39.

21. Bellentani, S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. Bellentani, M. Marino // Annals of Hepatology. – 2009 – Vol. 8, № 1. – P. 4–8.

22. Bellentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani [et al.] // Dig Dis. – 2010. – Vol. 28. – P. 155–161.

23. Bugianesi, E. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1082–1090.

24. Fracanzani, A. L. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease / A. L. Fracanzani [et al.] // American Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 121. – № 1. – P. 72-78.

25. Georgescu, E.F. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-

- in nonalcoholic fatty liver disease / A. L. Fracanzani [et al.] // American Journal of Medicine. - 2008. - Vol. 121. - № 1. - P. 72-78.
25. Georgescu, E. F. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis / E. F. Georgescu [et al.] // World J Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - № 8. - P. 942-954.
26. Ghouri, N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data / N. Ghouri, D. Preiss, N. Sattar // Hepatology. - 2010. - Vol. 52. - P. 1156-1161.
27. Gupte, P. Non-alcoholic steato-hepatitis in type 2 diabetes mellitus / P. Gupte [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - Vol. 19. - P. 854-858.
28. Hamaguchi, M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2005. - Vol. 143. - P. 722-728.
29. Iroz, A. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases / A. Iroz, J. P. Couty, C. Postic // Diabetologia. - 2015. - Vol. 58 - P. 1699-1703.
30. Kimura, Y. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus / Y. Kimura [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - Vol. 26. - P. 517-522.
31. Manchanayake, J. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease / J. Manchanayake [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - Vol. 26. - P. 510-516.
32. Masaki, T. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice / T. Masaki [et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 40. - P. 177-184.
33. Rhee, E. J. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults / E. J. Rhee [et al.] // Am J Med. - 2011. - Vol. 124, № 1. - P. 69-76.
34. Roden, M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes -pathogenesis and clinical relevance / M. Roden // Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. - 2006. - № 2. - P. 335-348.
35. Simonen, P. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity / P. Simonen [et al.] // J Hepatol. - 2011. - Vol. 54, № 1. - P. 153-159.
36. Sung, K. C. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes / K. C. Sung, S. H. Kim // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol 96, № 4. - P. 1093-1097.
- alcoholic steatohepatitis / E.F. Georgescu [et al.] // World J Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - № 8. - P. 942-954.
26. Ghouri, N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data / N. Ghouri, D. Preiss, N. Sattar // Hepatology. - 2010. - Vol. 52. - P. 1156-1161.
27. Gupte, P. Non-alcoholic steato-hepatitis in type 2 diabetes mellitus / P. Gupte [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - Vol. 19. - P. 854-858.
28. Hamaguchi, M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2005. - Vol. 143. - P. 722-728.
29. Iroz, A. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases / A. Iroz, J.P. Couty, C. Postic // Diabetologia. - 2015. - Vol. 58 - P. 1699-1703.
30. Kimura, Y. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus / Y. Kimura [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - Vol. 26. - P. 517-522.
31. Manchanayake, J. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease / J. Manchanayake [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - Vol. 26. - P. 510-516.
32. Masaki, T. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice / T. Masaki [et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 40. - P. 177-184.
33. Rhee, E.J. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults / E.J. Rhee [et al.] // Am J Med. - 2011. - Vol. 124, № 1. - P. 69-76.
34. Roden, M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes -pathogenesis and clinical relevance / M. Roden // Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. - 2006. - № 2. - P. 335-348.
35. Simonen, P. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity / P. Simonen [et al.] // J Hepatol. - 2011. - Vol. 54, № 1. - P. 153-159.
36. Sung, K.C. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes / K.C. Sung, S.H. Kim // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol 96, № 4. - P. 1093-1097.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 - THE LINKS OF ONE PROCESS

Tishkovskiy S. V., Davydchyk E. V., Nikonova L. V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The number of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diabetes mellitus type 2 (DM type 2) in the world is growing steadily. These pathological conditions have a common pathogenesis: association with obesity and insulin resistance. The pathogenesis of NAFLD has been studied properly.

At the same time endocrinologists pay insufficient attention to NAFLD in patients with DM type 2, so the main task of endocrinologists is the identification of reliable diagnostic markers of this disease in order to prescribe effective treatment.

The article presents the current understanding of the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, main groups of drugs and the prospects for the treatment of NAFLD.

Keywords: diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Поступила: 19.01.2016

Отрецензирована: 01.02.2016