

20. Schwartz D. A., Graham A. L. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12(2):194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
21. Ferrazzi E. M., Frigerio L., Cetin L., Vergani P., Spinillo A. [et al.]. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. *Internat. J. Gynecol. Obst.* 2020;149(3):377-378. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13162>
22. Conaldi P. G., Biancone L., Bottelli A., Martino A., Camussi G. [et al.]. Distinct pathogenic effects of group B coxsackieviruses on human glomerular and tubular kidney cells. *J. Virol.* 1997;71(12):9180-9187.
23. Nowakowski T. J., Pollen A., Lullo E., Sandoval-Espinoza C., Bershteyn M. [et al.]. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell. Stem. Cell.* 2016;5;18(5):591-596. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.03.012>
24. Jayawardena N., Burga L., Poirier J., Bostina M. Virus-Receptor Interactions: Structural Insights For Oncolytic Virus Development. *Oncolytic Virother.* 2019;8:39-56. <https://doi.org/10.2147/OV.S218494>

Сведения об авторах:

Демяшкин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова; тел.: 89262755302; e-mail: dr.dga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой; тел.: 89265331271; e-mail: koganevg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Ходжаян Анна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии; тел.: 89624037395; e-mail: uchpro@stgmu.ru

Демур Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова; тел.: 89263429197; e-mail: demura-t@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Гевандова Маргарита Грантовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии; тел.: 89624483397; e-mail: mgev@yandex.ru

Щекин Владимир Иванович, институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета; тел.: 89032907337; e-mail: dr.shchekin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>

Зорин Илья Алексеевич, институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета; тел.: 89032907337; e-mail: ilyazorin99@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>

Болдырев Дмитрий Владимирович, врач-патологоанатом; тел.: 89686377727; e-mail: Derfeelgood@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4548-5430>

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.379-008.64

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15141>

ISSN – 2073-8137

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В КОНТЕКСТЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ВОЗМОЖНОСТИ АССОЦИИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

И. В. Маев¹, М. М. Осадчук², М. А. Осадчук³, Е. Д. Миронова³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Российская Федерация

² Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES AND DIABETES IN THE CONTEXT OF DIABETIC LIVER DISEASES: POSSIBILITIES OF ASSOCIATED THERAPY

Maev I. V.¹, Osadchuk M. M.², Osadchuk M. A.³, Mironova E. D.³

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federation

² City Polyclinic № 52, Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Рассматривается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ассоциированная с сахарным диабетом (СД), в контексте социально-экономических, этиопатогенетических, прогностических и лечебных позиций. Наличие единых этиопатогенетических факторов дает возможность высказать мнение, что НАЖБП может являться самостоятельным предиктором СД, усугубляющим течение сердечно-сосудистых заболеваний, микро- и макроангиопатий.

Прогрессирование НАЖБП на фоне СД диктует необходимость оценки применения антидиабетических препаратов для достижения ремиссии и регресса воспалительных и фибротических изменений, предотвращения развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, антидиабетические препараты, метформин, тиазолидиндионы, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы котранспортера 2 натрия/глюкозы

The review considers non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with diabetes mellitus (DM) in the socio-economic, etiopathogenetic, prognostic and therapeutic contexts. The presence of common etiopathogenetic factors suggests that NAFLD is an independent predictor of diabetes, aggravating the course of cardiovascular diseases, micro and macroangiopathies. The progression of NAFLD against the background of diabetes requires an assessment of the effectiveness of antidiabetic drugs in achieving remission and regression of inflammatory and fibrotic changes, preventing the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, antidiabetic drugs, metformin, thiazolidinediones, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors

Для цитирования: Маев И. В., Осадчук М. М., Осадчук М. А., Миронова Е. Д. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В КОНТЕКСТЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ВОЗМОЖНОСТИ АССОЦИИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):586-593. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15141>

For citation: Maev I. V., Osadchuk M. M., Osadchuk M. A., Mironova E. D. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES AND DIABETES IN THE CONTEXT OF DIABETIC LIVER DISEASES: POSSIBILITIES OF ASSOCIATED THERAPY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):586-593. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15141> (In Russ.)

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОХК – обетихоловая кислота
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек
AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
DPP-4 – дипептидилпептидаза 4
EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

FXR – фарнезоидный X-рецептор
GLP-1R – рецептор глюкагоноподобного пептида 1
HR – отношение рисков
JSG – Японское общество гастроэнтерологов
JSH – Японское общество гепатологов
MRS – магнитно-резонансная спектроскопия
OR – отношение шансов
PPAR γ – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами
SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
SREBP1 – стерол-регуляторный элемент, связывающий белок 1
TZD – тиазолидиндионы
95 % CI – 95 % доверительный интервал

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к глобальной эпидемии мирового масштаба, которая в следующем десятилетии станет основной формой хронического заболевания печени у взрослых и детей и займет лидирующие позиции в трансплантации печени [1]. Принимая во внимание трудность этиологической постановки диагноза «жировая болезнь печени», недавно был предложен другой термин «метаболическое заболевание печени с ожирением» в качестве определяющей номенклатуры для гетерогенной популяции пациентов с этим заболеванием [2].

1. НАЖБП: социальная и экономическая проблема современного общества

По оценкам ряда экспертов, четверть взрослого населения во всем мире страдает от НАЖБП [3]. Только в США она поражает примерно 75–100 миллионов американцев [4]. Анализ данных 60 965 жителей США (11 844) и Китая (51 229) позволил прийти к выводу, что НАЖБП встречается у 36,08 % американцев и у 27,12 % китайцев [5]. При этом следует подчеркнуть, что НАЖБП и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) являются наиболее распространенными заболеваниями, которые носят ассоциированный характер и могут действовать синергически, вызывая неблагоприятные последствия, нередко заканчивающиеся инвалидизацией и смертью. Исследования

показали, что частота развития НАЖБП у больных с СД 2 типа достигает 70 % [6], в то время как распространенность доказанного биопсией неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у бессимптомных больных с СД 2 типа с нормальными функциональными пробами печени приближается к 20 % [7]. При этом следует подчеркнуть, что прогрессирующий фиброз печени у бессимптомных больных с СД 2 типа колеблется в диапазоне от 5 % до 7 % [8].

В спектре НАЖБП НАСГ вызывает особую тревогу, поскольку именно он чаще всего приводит к другим печеночным и внепеченочным осложнениям и является независимым детерминантом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это тем более важно, что трансформация стеатоза в НАСГ отмечается у 44 % пациентов [9]. В то время как ранние стадии НАСГ могут носить двунаправленный характер, у большинства пациентов с поздними стадиями (93 %) теряется способность к возвращению к более ранним проявлениям фиброза [10]. По оценкам ряда авторов, к 2027 году материальные затраты на НАСГ достигнут 45 миллиардов долларов США в самих США, в Японии, Англии и ряде стран Европейского союза (Франция, Германия, Италия и Испания) [11]. Прогнозируемые же годовые расходы для всей популяции лиц с НАЖБП уже сейчас оцениваются в 103 млрд долларов в США и 35 млрд евро в Великобритании, Германии, Франции и Италии вместе взятых [12].

Таким образом, пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск развития НАЖБП, с последующей ее трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). С другой стороны, вероятность развития диабета у индивидуума увеличивается примерно в 5 раз, если у него уже имеется НАЖБП [13]. При этом важно отметить, что достижение регресса НАЖБП значительно уменьшает риск развития диабета. В то же время СД 2 типа является независимым фактором в развитии фиброза печени. Поэтому НАЖБП можно назвать «Диабетической болезнью печени» [11].

2. Общие механизмы развития НАЖБП и СД 2 типа

Печень играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов. При этом нарушения в метаболических путях носят односторонний характер как при НАЖБП, так и при СД 2 типа. Гипергликемия натощак при СД 2 типа возникает из-за неконтролируемой эндогенной продукции глюкозы в печени, резистентности к инсулину и постпрандиальной гипергликемии, вызванной сниженным потреблением глюкозы в скелетных мышцах, что напрямую связано со стеатозом печени. При этом НАЖБП играет важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) [14] за счет системного высвобождения ряда провоспалительных, прокоагулянтных и прооксидантных медиаторов, а также посредством развития печеночной системной резистентности к инсулину и атерогенной дислипидемии (рис.). НАЖБП может вносить вклад в патогенез СД 2 типа через высвобождение некоторых секреторируемых печенью белков, обладающих диабетогенными свойствами, таких как фетуин-А, фактор роста фибробластов-21 и ретинол-связывающий белок-4 [15].



Рис. Патогенетическая связь между НАЖБП, СД, ССЗ и ХБП [18]

Перегрузка печени липотоксическим повреждающим субстратом определяет патогенез НАЖБП с последующим развитием НАСГ. Основными метаболическими субстратами при этом выступают моносахариды (глюкоза и фруктоза), которые превращаются в жирные кислоты в печени, поступая в нее из жировой ткани. Углеводы могут превращаться в жирные кислоты посредством многоэнзимного процесса липогенеза *de novo*, а транскрипционный фактор, стерол-регуляторный элемент, связывающий белок 1 (SREBP1) играет доминирующую роль в регуляции экспрессии этих ферментов. Жирные кислоты в печени могут окисляться митохондриями или превращаться обратно в триглицериды и экспортироваться в кровь в виде ли-

попротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В условиях перегрузки углеводами и субстратом жирных кислот, нарушения утилизации жирных кислот или при комбинации обоих факторов жирные кислоты могут способствовать образованию липотоксических веществ, например диацилглицерола, церамидов, лизофосфатидилхолина, которые инициируют стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярное повреждение, воспаление и апоптоз с образованием гистологического фенотипа, называемого в настоящее время НАСГ. Эти процессы являются стимуляторами фиброгенеза и, возможно, злокачественной трансформации. К основным модуляторам гепатоцеллюлярного ответа на липотоксический стресс относятся кишечный микробиом, различные цитокины, хемокины и адипокины, свободный холестерин, мочевиная кислота, свободный холестерин и, вероятно, гипоксия, вызванная обструктивным апноэ во сне [16]. Следует подчеркнуть, что *de novo* липогенез, SREBP1c, ацетил-коэнзим А-карбоксилаза, синтезированные жирные кислоты, стеароил-коэнзим А-десатураза, цитохром P450, пататин-подобный фосфолипазный домен 3, ЛПОНП участвуют в прогрессировании патологического процесса вплоть до развития ГЦК [16]. При этом окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, циркулирующие цитокины и потеря гепатоцитами способности к регенерации являются основными факторами, инициирующими переход от простого стеатоза к НАСГ, который затем может прогрессировать до фиброза и цирроза печени [17].

3. Фиброз печени в возникновении СД и прогрессировании НАЖБП

Развитие фиброза в печени определяет качество жизни, а также ее прогноз [18]. Уровень фиброза коррелирует с функцией печени и представляет собой основной фактор риска развития ГЦК [19]. Предполагают, что трансформирующий бета-фактор роста, тромбозитарный фактор роста и активация гена NLRP3, кодирующего белок криопирин, который играет ключевую роль в активации клеток врожденного иммунитета и запуске основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1, а также передача сигналов WNT/ β -catenin являются ключевыми сигнальными путями, связанными с прогрессированием фиброза в печени. У пациентов с НАСГ фиброз является единственным гистологическим признаком, который независимо коррелирует с клиническим исходом. В связи с этим заслуживают внимания данные о том, что при НАЖБП изменения образа жизни и бариатрические операции могут вызывать регресс гистологического фиброза [20].

Лица с прогрессирующим фиброзом или при наличии цирроза печени с установленным диагнозом при биопсии были более склонны к диабету, чем без прогрессирующего фиброза (89 % против 47 %) [10]. В нескольких исследованиях продемонстрирована важность оценки степени фиброза печени при НАЖБП для прогнозирования неблагоприятных результатов. Так, P. Angulo с соавт. проанализировали данные 619 пациентов, у которых были повторные биопсии печени (медиана с интервалом 12,6 года), на разных континентах, и один эксперт-патолог пересмотрел их биопсии [21]. Авторы пришли к заключению, что фиброз, гибель гепатоцитов и порталное воспаление, но не стеатоз, коррелируют с уменьшением выживаемости [21]. Вместе с тем

S. Singh с соавт. продемонстрировали, что прогрессирование фиброза действительно происходит при НАЖБП даже при отсутствии НАСГ, но сопровождается более медленными темпами, чем при активном воспалительном процессе [22].

4. Универсальный подход к терапии НАЖБП и СД 2 типа

Основной целью лечения является не столько стеатоз как таковой, а НАСГ-индуцированный фиброз печени, поскольку он связан с повышенной заболеваемостью и смертностью [23]. Важно отметить, что исследования, изучающие эффект лечения при НАЖБП, неоднородны и обусловлены изменчивостью критериев включения (от простого стеатоза до НАСГ и цирроза), а также первичными исходами, которые варьируют от нормализации аланинаминотрансферазы (АЛТ) до снижения степени стеатоза печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии (MRS) и гистологии. Доказано, что ограничение калорий и активные физические упражнения улучшают гистологию печени [24]. Высокоинтенсивные тренировки по 30–40 минут в неделю в течение 12 недель, уменьшают стеатоз

печени, измеренный с помощью MRS [25]. Приводятся данные, что при снижении веса на 5–10 % ослабляется проявления стеатоза и стеатогепатита [26]. В большой когорте пациентов, у которых до и после 52 недель проводились биопсия печени и консультирование по нормализации образа жизни (ограничению калорий и повышению физической активности), достигнутая степень потери веса коррелировала с гистологическим улучшением. В этом исследовании у 25 % пациентов отмечалось разрешение НАСГ, а у 19 % верифицировался регресс фиброза [20]. Принимая во внимание, что НАЖБП/НАСГ сопровождаются дислипидемией, гипергликемией и инсулинорезистентностью, коррекция этих нарушений является одной из основных составляющих лечения данной патологии. В связи с этим проводимые исследования сосредоточены на использовании антидиабетических препаратов при НАЖБП, таких как метформин, тиазолидиндионы (TZD), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) (табл.).

Таблица

Сравнение антидиабетических препаратов для пациентов с НАСГ и НАЖБП [4]

Класс препарата	Вес тела	Висцеральный жир	АСТ/АЛТ	Гистологические изменения печени	Стоимость	Аргументы за применение препарата	Аргументы против применения препарата
Бигуаниды, метформин	Снижение	Уменьшение	?	?	Низкая	Терапия 1-й линии при лечении СД и ССЗ	Желудочно-кишечные побочные эффекты, лактоацидоз
TZD	Увеличение	Увеличение	Уменьшение	Улучшение	Низкая	Доказанный положительный эффект при НАСГ	Прибавка в весе, появление отеков/сердечной недостаточности
Агонисты GLP-1R	Снижение	Уменьшение	Уменьшение	Улучшение/без изменений	Высокая	Доказанный положительный эффект при НАСГ	Инъекционная форма выпуска
Ингибиторы DPP-4	Без изменений	Без изменений	Уменьшение/без изменений	Без изменений	Высокая	Хорошая переносимость	Не хватает доказательств для применения при НАСГ/НАЖБП
Ингибиторы SGLT2	Снижение	Уменьшение	Уменьшение	?	Высокая	Уменьшение сердечно-сосудистого риска	Развитие инфекций мочеполовой системы

GLP-1R после метформина стали терапией второй линии для пациентов с СД 2 типа (наряду с ингибиторами SGLT2), так как восстанавливают нормогликемию, уменьшают риск ССЗ и ХБП [27].

Терапевтические препараты, рекомендованные Японским обществом гастроэнтерологов (JSG) и Японским обществом гепатологов (JSH), включают витамин E, пиоглитазон (для НАЖБП/НАСГ с диабетом) и статины (для НАЖБП /НАСГ с дислипидемией) [28]. Руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) 2017 года также рекомендует эти вещества в основной блок препаратов, предназначенных для терапии НАЖБП [29].

4.1. Инсулин остается наиболее эффективным препаратом для оптимизации контроля гликемии у пациентов с СД, является относительно безопасным на всех стадиях НАЖБП, хотя способствует липогенезу и снижает окисление липидов [30]. Так, 12-недельная терапия инсулином гларгином у пациентов с СД 2 типа приводит к снижению содержания жира в печени, по данным MRS [30]. Этот феномен может быть связан с увеличением секреции триацилглицерина или улучшением чувствительности печеночного инсулина и снижением глюконеогенеза. Тем не менее существуют некоторые ретроспективные данные, связывающие лечение инсулином с фиброзом [31].

4.2. Метформин необходим для управления аномальными метаболическими процессами у пациентов с НАЖБП. Препарат оказывает благотворное влияние при СД 2 типа посредством механизмов, связанных с 5'АМФ-активируемой протеинкиназой, сопровождающихся улучшением метаболизма глюкозы в печени и повышением ее поглощения мышечными клетками [32]. В более поздних исследованиях было доказано, что метформин также влияет на состав микробиоты кишечника и его барьерную функцию [33]. Однако из-за отсутствия доказательств значительного гистологического улучшения метформин в настоящее время не рекомендуется для лечения заболеваний печени у пациентов с НАЖБП.

4.3. TZD – селективные агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), увеличивают концентрацию циркулирующего адипонектина, уменьшают резистентность к инсулину, стеатоз, лобулярное воспаление и фиброз у пациентов с диабетом и преддиабетическим НАСГ. Агонист PPAR γ также может снижать частоту развития ГЦК у пациентов с диабетом [34].

Заслуживают внимание результаты крупного двойного плацебо-контролируемого исследования PIVENS, включающего 247 больных с НАСГ [35]. Больные были рандомизированы на 3 группы. Первая группа прини-

мала пиоглилизон 30 мг/день; вторая – витамин E 800 МЕ/день и третья – плацебо. Терапия продолжалась в течение 96 недель. Первичный результат оценивался по показателям активности НАСГ, улучшению гепатоцеллюлярного баллонирования и по отсутствию прогрессирования фиброза. Первичный результат был лучше у пациентов, получавших пиоглилизон, по сравнению с плацебо (34 % против 19 %; $p=0,004$), но разница между этими двумя группами не достигла заранее определенного уровня значимости 0,025. Несмотря на то что пиоглилизон существенно не уменьшал степень фиброза, разрешение НАСГ было верифицировано у 47 % пациентов, принимающих пиоглилизон, по сравнению с 21 % с плацебо ($p=0,001$). В другом метаанализе, включающем 8 рандомизированных контролируемых исследований, приводятся данные о том, что пиоглилизон связан с разрешением НАСГ (отношение шансов (OR): 3,22; 95 % доверительный интервал (95 % CI): 2,17–4,79; $p<0,001$). Это исследование продемонстрировало уменьшение степени фиброза на любой стадии (OR: 1,66; 95 % CI: 1,12–2,47; $p=0,01$), включая прогрессирующий фиброз, с аналогичными результатами у пациентов без диабета [36].

На основании улучшения морфологической картины, наблюдаемой при терапии пиоглилизонем, AASLD и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) предлагают использовать его у пациентов с доказанной биопсией НАСГ [37, 38]. Профиль побочных эффектов пиоглилизона, таких как задержка жидкости (отеки, сердечная недостаточность) и остеопороз, ограничивают его применение в клинической практике. Так, в большом долгосрочном рандомизированном контролируемом исследовании (4 года) достаточно убедительно было продемонстрировано увеличение риска переломов поясничного отдела позвоночника и шейки бедра как у мужчин, так и у женщин при приеме пиоглилизона [39]. Тем не менее только пиоглилизон может вызвать разрешение НАСГ примерно у 60 % пациентов, демонстрируя внепеченочные преимущества, в том числе в плане снижения числа новых случаев диабета или ССЗ. Поэтому ожидается рост числа назначений пиоглилизона у пациентов с НАСГ с целью предотвращения прогрессирования фиброза. Одним из этих перспективных направлений является синтез новых инсулин-сенситизаторов с улучшенным профилем безопасности и эффективности.

4.4. Ингибиторы DPP-4 (алоглиптин, линagliптин, саксаглиптин, ситаглиптин) снижают уровень глюкозы, блокируя фермент DPP-4, который участвует в деградации инкретинов, включая GLP-1 и зависимый от глюкозы инсулиногенный полипептид. При этом следует подчеркнуть, что все 4 ингибитора DPP-4, указанные выше, доступны в США и многих других странах [4]. Заслуживает внимание тот факт, что уровень DPP-4 в сыворотке крови повышен у пациентов с НАСГ и коррелирует со стеатозом печени и гистопатологической степенью активности, ассоциированной с фиброзом печени и апоптозом гепатоцитов. Однако следует отметить наличие противоречивых данных по поводу эффективности ингибиторов DPP-4 у пациентов с НАСГ и НАЖБП с СД 2 типа. Так, терапия саксаглиптином связана с повышенным риском или госпитализацией в связи с появлением симптомов сердечной недостаточности. Еще один важный побочный эффект ассоциирован с развитием ГЦК [40] или воспалительного заболевания кишечника [41] у взрослых пациентов с СД 2 типа. Поэтому в настоящее время сформировалась точка зрения на тактику взвешенного отношения к введению ингибиторов DPP-4 пациентам с НАЖБП на фоне СД 2 типа [42].

4.5. Агонисты GLP-1R (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) – еще одна группа антидиабетических препаратов, используемых для терапии НАЖБП. Известно, что GLP-1R является инкретиновым гормоном, вызывающим потерю веса и чувствительности к инсулину. Снижение уровня глюкозы в крови под действием GLP-1R обусловлено его способностью индуцировать секрецию инсулина, снижать выработку глюкагона, воздействовать непосредственно на гепатоциты человека, уменьшая стеатоз, липогенез *de novo* и увеличивая окисление жирных кислот. Он также устраняет аномальную секрецию инсулина и глюкагона при СД 2 типа. Исследования показали, что GLP-1R индуцирует экспрессию генов печени в путях, которые стимулируют аутофагию/стресс эндоплазматического ретикулума, рекрутирование макрофагов и улучшают функцию митохондрий, окисление жирных кислот в гепатоцитах, что приводит к снижению стеатоза и воспаления [43].

В литературе приводятся данные об эффективности лираглутида у пациентов с НАСГ: исследования LEAN фазы 2 [44] и LEAN-J [45].

Дулаглутид, в отличие от других препаратов данной группы, обладает существенным преимуществом, поскольку вводится парентерально один раз в неделю. Субанализы программы AWARD (AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 и AWARD-9) доказали, что дулаглутид значительно снижает уровни АЛТ и гамма-глутамилтранспептидазы по сравнению с плацебо [46]. В исследовании REWIND был продемонстрирован его кардиопротекторный эффект (при сердечно-сосудистом событии или с факторами его риска) у пациентов с СД 2 типа [47].

Семаглутид, новый GLP-1R, одобренный для пациентов с диабетом в США, Европейском союзе, Канаде и Японии. Семаглутид имеет три преимущества по сравнению с другими GLP-1R. Во-первых, исследование SUSTAIN-6 продемонстрировало профилактическое действие семаглутида в отношении возникновения ССЗ [48]. В исследовании SUSTAIN-6 было показано, что семаглутид снижает уровень АЛТ и С-реактивного белка в плазме крови [49]. Кроме того, приводятся данные, что семаглутид превосходит дулаглутид в контроле за уровнем глюкозы и способствует снижению веса у пациентов с СД 2 типа (исследование SUSTAIN 7) [50].

Уменьшение резистентности к инсулину в печени на фоне лечения GLP-1R было показано не только у людей с СД 2 типа, но и у людей с НАСГ или с морбидным ожирением [51]. Терапия GLP-1R также привела к снижению риска ССЗ и ХБП. Полученные данные позволяют прийти к выводу, что GLP-1R могут быть наиболее перспективными препаратами для лечения НАСГ в сочетании с СД 2 типа.

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что экзенатид и ликсисенатид являются примерами довольно короткого действия GLP-1R, в то время как препараты более длительного действия включают лираглутид и еженедельно вводимые препараты эксенатид, альбиглутид, дулаглутид и семаглутид. Однако, согласно рекомендациям AASLD 2018 года, преждевременно рассматривать GLP-1R для специфического лечения пациентов с НАСГ и НАЖБП без СД 2 типа из-за недостаточности доказательств [23].

4.6. SGLT2 экспрессируются в проксимальных почечных канальцах и ответственны за большую часть реабсорбции глюкозы из канальцевого просвета, что приводит к снижению уровня глюкозы в плазме.

Глифлозины (лузеоглифлозин, ипраглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин) представляют новый класс пероральных противодиабетических препаратов, которые ингибируют SGLT2,

снижая уровень глюкозы без воздействия на секрецию инсулина, что позволяет использовать их отдельно или в комбинации с другими агентами, которые могут вызывать гипогликемию, такими как инсулин и препараты сульфонилмочевины [4]. Проведенные пилотные исследования выявили значительное снижение активности трансаминаз, массы тела, индекса жировой дистрофии печени, уменьшение стеатоза и фиброза печени по данным морфологического исследования у пациентов с НАЖБП [52]. Два открытых рандомизированных контролируемых исследования были направлены на сравнение эффективности ингибитора SGLT2 с другими пероральными антидиабетическими препаратами, включая пиоглитазон и метформин. Содержание жира в печени, по данным компьютерной томографии, было значительно снижено в группе пациентов, получающих лузеоглифозин, по сравнению с группой лиц, принимающих метформин [53, 54]. При этом следует отметить, что значительное уменьшение массы тела и площади висцерального жира наблюдалось только в группе пациентов, получающих терапию ипраглифлозином [54]. Если снижение активности стеатогепатита при терапии ипраглифлозином зависит только от снижения массы тела, можно ожидать довольно скромный результат. Обычно потеря веса на фоне терапии ингибиторами SGLT2 находится в диапазоне от 3 до 5 %, в то время как разрешение НАСГ и фиброза требуют потери веса от ~ 7 до 10 % [23].

4.7. Селективный агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) является ядерным рецептором желчной кислоты и принимает участие в метаболизме липопротеинов и глюкозы, регенерации и регуляции воспаления печени. Исследования на людях продемонстрировали снижение экспрессии FXR у пациентов с НАЖБП [55]. Обетихоловая кислота (ОХК), являющаяся агонистом рецептора FXR, представляет

собой полусинтетический вариант хенодезоксихолевой кислоты. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FLINT фазы 2 было изучено влияние 72-недельной терапии ОХК, являющейся агонистом рецептора FXR, у 283 пациентов с морфологически подтвержденной НАЖБП. Первичным результатом было улучшение гистологии печени, определяемое как уменьшение активности по крайней мере на 2 пункта без прогрессирования фиброза. Примечательно, что у 45,4 % пациентов в группе ОХК наблюдалось гистологическое улучшение по сравнению с 21,1 % в группе плацебо ($p=0,0002$). Среднее изменение в НАСГ было выше в группе ОХК по сравнению с плацебо (-1,7 против -0,7; $p<0,0001$). Несмотря на эти улучшения, не было значительной разницы в разрешении определенного НАСГ (22 % в группе ОХК против 13 % в группе плацебо; $p=0,08$). ОХК также значительно снижала уровни АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ) во время лечения по сравнению с плацебо, но не наблюдалось значительного различия в уровнях через 24 недели после прекращения лечения [56]. Эти результаты позволяют предположить, что ОХК может оказывать положительное влияние на НАЖБП преимущественно у пациентов с СД 2 типа.

Заключение. Таким образом, строгий контроль за факторами риска остается основной стратегией лечения НАЖБП, пока целевые задачи фармакотерапии при НАСГ носят дискуссионный характер. При этом следует подчеркнуть, что для всех фармакологических препаратов, используемых для терапии НАЖБП у пациентов с СД, баланс долгосрочных выгод и рисков, ассоциированных с морфологической картиной и минимизацией побочных эффектов, носит приоритетный характер.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Neuschwander-Tetri B. A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>
2. Eslam M., Sanyal A. J., George J., International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
3. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. [et al.]. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metabolic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
4. Snyder H. S., Sakaan S. A., March K. L. [et al.]. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Anti-diabetic Pharmacologic Therapies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018;6(2):168-174. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00050>
5. Zhang M., Lin S., Wang M.-F. [et al.]. Association between NAFLD and risk of prevalent chronic kidney disease: why there is a difference between east and west? *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01278-z>
6. Williamson R. M., Price J. F., Glancy S. [et al.]. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1139-1144. <https://doi.org/10.2337/dc10-2229>
7. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M. [et al.]. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2231-2238. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1966>
8. Armstrong M. J., Hazlehurst J. M., Parker R. [et al.]. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM.* 2014;107(1):33-41. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct198>
9. Satapathy S. K., Sanyal A. J. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin. Liver Dis.* 2015;35(3):221-235. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562943>
10. McPherson S., Hardy T., Henderson E. [et al.]. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
11. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. [et al.]. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>
12. Younossi Z. M., Blissett D., Blissett R. [et al.]. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64(5):1577-1586. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>
13. Jäger S., Jacobs S., Kröger J. [et al.]. Association between the Fatty Liver Index and Risk of Type 2 Diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS One.* 2015;10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124749>
14. Singal A. K., Hasanin M., Kaif M. [et al.]. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Growing Indication for Simultaneous Liver Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation.* 2016;100(3):607-612. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000945>
15. Targher G., Byrne C. D. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):483-495. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3093>
16. Kantartzis K., Peter A., Machicao F. [et al.]. Dissociation Between Fatty Liver and Insulin Resistance in Humans Carrying a Variant of the Patatin-Like Phospholipase 3 Gene. *Diabetes.* 2009;58(11):2616-2623. <https://doi.org/10.2337/db09-0279>

17. Chu H., Duan Y., Yang L. [et al.]. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019;68(2):359-370. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316307>
18. Fruci B., Giuliano S., Mazza A. [et al.]. Nonalcoholic Fatty Liver: A Possible New Target for Type 2 Diabetes Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(11):22933-22966. <https://doi.org/10.3390/ijms141122933>
19. Llovet J. M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E. [et al.]. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>
20. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. [et al.]. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
21. Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. [et al.]. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>
22. Singh S., Allen A. M., Wang Z. [et al.]. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(4):643-654.e1-9; quiz e39-40. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
23. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. [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):328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
24. Choudhary N. S., Saraf N., Saigal S. [et al.]. Rapid Reversal of Liver Steatosis With Life Style Modification in Highly Motivated Liver Donors. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015;5(2):123-126. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.04.002>
25. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K. G. [et al.]. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin. Sci.* 2015;129(12):1097-1105. <https://doi.org/10.1042/CS20150308>
26. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017;67(4):829-846. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
27. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. [et al.]. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
28. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. [et al.]. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol. Res.* 2015;45(4):363-377. <https://doi.org/10.1111/hepr.12511>
29. Younossi Z., Tacke F., Arrese M. [et al.]. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-2682. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
30. Tang A., Rabasa-Lhoret R., Castel H. [et al.]. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1339-1346. <https://doi.org/10.2337/dc14-2548>
31. Goh GB-B., Pagadala M. R., Dasarathy J. [et al.]. Diabetes Mellitus, Insulin, Sulfonylurea and Advanced Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Published online 2014. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000410>
32. Zhou G., Myers R., Li Y. [et al.]. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001;108(8):1167-1174. <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
33. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. [et al.]. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23(7):850-858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
34. Huang M.-Y., Chung C.-H., Chang W.-K. [et al.]. The role of thiazolidinediones in hepatocellular carcinoma risk reduction: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Cancer Res.* 2017;7(7):1606-1616.
35. Van Wagner L. B., Rinella M. E. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011;4(4):249-263. <https://doi.org/10.1177/1756283X11403809>
36. Musso G., Cassader M., Paschetta E. [et al.]. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(5):633-640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>
37. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. [et al.]. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
38. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
39. Viscoli C. M., Inzucchi S. E., Young L. H. [et al.]. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(3):914-922. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3237>
40. Abrahami D., Douros A., Yin H. [et al.]. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4880. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4880>
41. Abrahami D., Douros A., Yin H. [et al.]. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;360:k872. <https://doi.org/10.1136/bmj.k872>
42. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. [et al.]. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>
43. Ao N., Yang J., Wang X. [et al.]. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway. *Hepatol. Res.* 2016;46(4):343-353. <https://doi.org/10.1111/hepr.12551>
44. Armstrong M. J., Gaunt P., Aithal G. P. [et al.]. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
45. Eguchi Y., Kitajima Y., Hyogo H. [et al.]. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol. Res.* 2015;45(3):269-278. <https://doi.org/10.1111/hepr.12351>
46. Cusi K., Sattar N., García-Pérez L.-E. [et al.]. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet. Med.* 2018;35(10):1434-1439. <https://doi.org/10.1111/dme.13697>
47. Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R. [et al.]. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
48. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. [et al.]. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
49. Newsome P., Francque S., Harrison S. [et al.]. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019;50(2):193-203. <https://doi.org/10.1111/apt.15316>
50. Pratley R. E., Aroda V. R., Lingvay I. [et al.]. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
51. Camastra S., Astiarraga B., Tura A. [et al.]. Effect of exenatide on postprandial glucose fluxes, lipolysis, and β -cell function in non-diabetic, morbidly obese patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(3):412-420. <https://doi.org/10.1111/dom.12836>

52. Seko Y., Nishikawa T., Umemura A. [et al.]. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018;11:835-843. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767>
53. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M. [et al.]. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(2):438-442. <https://doi.org/10.1111/dom.13061>
54. Ito D., Shimizu S., Inoue K. [et al.]. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(10):1364-1372. <https://doi.org/10.2337/dc17-0518>
55. Yang Z.-X., Shen W., Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2010;4(4):741-748. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9202-6>
56. Tanaka N., Kimura T., Fujimori N. [et al.]. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(2):163-177. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.163>

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор академик РАН, проректор по учебной работе; тел.: 89859248514; e-mail: igormaev@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Осадчук Максим Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим отделом; <https://orcid.org/0000-0002-8417-5849>

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского (Сеченовский Университет); тел.: 89160712626; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

Миронова Екатерина Дмитриевна, врач-ординатор; тел.: 89152094094; e-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3268-2408>

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-009.7

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15142>

ISSN – 2073-8137

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ДОРСОПАТИИ В ПЕРСПЕКТИВЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. В. Радзинская, А. А. Струценко, И. В. Дамулин

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

PAIN SYNDROME DUE TO DORSOPATHY IN PROSPECTS OF PREGNANCY

Radzinskaya E. V., Strutsenko A. A., Damulin I. V.

Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Дорсопатия диагностируется у 25–90 % беременных, у 40 % женщин сохраняется в течение 14–18 месяцев после родоразрешения. Ведущим симптомокомплексом дорсопатии является боль в нижней части тела, боль тазового пояса и их сочетание. Последствия гиподиагностики дорсопатий выражаются в ошибочном диагнозе «угроза выкидыша» и необоснованном назначении гормонотерапии прогестинами.

Этиология и патогенез неврологических синдромов поясничного отдела позвоночника, развившихся при беременности, разнообразны и окончательно не изучены. Основу феномена формируют гормональные изменения (повышение уровня прогестерона, эстрогенов, релаксина), которые, возможно, способствуют изменению структуры суставных связок. Имеет значение возрастающий вес матки, приводящий к смещению центра тяжести беременной, гиперлордозу поясничного отдела позвоночника и наклону таза кпереди, наклону шеи вперед, разгибанию головы и верхней части спины, переразгибанию коленей, уплощению стоп. Сосудистые изменения, обусловленные беременностью, способствуют нарушению кровоснабжения мышечных структур в нижней части спины и тазовых органов, хотя надежной доказательной базы пока не получено. Перспективными представляются исследования молекулярных маркеров структурно-функциональной полноценности сухожилий и связок, детерминирующих деятельность всех костно-мышечных компонентов. Объективная оценка болевого синдрома, обусловленного дорсопатиями, остается крайне сложной и не всегда выполнимой. Сохраняют дискуссионность профилактика и выбор эффективной терапии различных вариантов дорсопатий при беременности. В настоящем обзоре систематизированы современные представления по данной проблематике.

Ключевые слова: дорсопатия, хронический болевой синдром, боль нижней части спины, боль тазового кольца

Dorsopathy is diagnosed in 25–90 % of pregnant women, in 40 % of women it persists for 14–18 months after delivery. The leading symptom complex of dorsopathy is low back pain, pelvic girdle pain and their combination. The consequences of underdiagnosis of dorsopathies are expressed in the erroneous diagnosis of «Threatened miscarriage» and the unreasonable appointment of hormone therapy with progestins.