

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-379-008.64/612.354.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20052>
ISSN – 2073-8137

Предикторы выраженного стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

А. В. Ягода¹, Е. О. Демурчева², П. В. Корой¹, Т. Р. Дудов¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

Severe steatosis predictors in non-alcoholic fatty liver disease associated with type 2 diabetes mellitus

Yagoda A. V.¹, Demurcheva E. O.², Koroy P. V.¹, Dudov T. R.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Regional Endocrinological Dispensary, Stavropol, Russian Federation

Целью исследования явилось изучение предикторов выраженного стеатоза у 171 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). У больных НАЖБП тяжелый стеатоз печени был связан с анамнезом диабета ≥ 6 лет, значениями гликозилированного гемоглобина $\geq 6,6$ %, скорости клубочковой фильтрации ≤ 91 мл/мин/1,73 м², индекса массы тела $\geq 34,5$ кг/м², окружности талии ≥ 103 см, уровнями в крови тромбоцитов $\leq 229 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка ≥ 8 мг/л, триглицеридов $\geq 2,0$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности $\leq 3,3$ ммоль/л, аланиновой аминотрансферазы ≥ 38 ед/л, аспарагиновой аминотрансферазы ≥ 34 ед/л, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) ≥ 36 ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 100 ед/л, общего билирубина $\geq 11,7$ мкмоль/л, витамина D $\leq 15,1$ нг/мл. По данным многофакторного регрессионного анализа, предикторами стеатоза печени 3-й степени были показатели окружности талии, содержание в крови ГГТ и витамина D; их комбинация в этом аспекте имела чувствительность 76,4 % и специфичность 76,7 %. Таким образом, величины окружности талии, сывороточные уровни ГГТ и витамина D являются факторами риска тяжелого стеатоза печени при НАЖБП на фоне СД 2, что обусловлено их участием в процессах аккумуляции липидов в гепатоцитах.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, стеатоз печени, витамин D

The study aimed to investigate the predictors of severe steatosis in 171 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with type 2 diabetes mellitus. In patients with NAFLD, severe liver steatosis was associated with duration of diabetes mellitus ≥ 6 years; parameters of glycosylated hemoglobin ≥ 6.6 %; glomerular filtration rate ≤ 91 ml/min/1.73 m²; body mass index ≥ 34.5 kg/m²; waist circumference ≥ 103 cm; blood levels of platelets $\leq 229 \times 10^9$ /l; C-reactive protein ≥ 8 mg/l; triglycerides ≥ 2.0 mmol/l; low density lipoprotein ≤ 3.3 mmol/l; alanine aminotransferase ≥ 38 u/l; aspartate aminotransferase ≥ 34 u/l; gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ≥ 36 u/l; alkaline phosphatase ≥ 100 u/l; total bilirubin ≥ 11.7 μ mol/l; vitamin D ≤ 15.1 ng/ml. According to multivariate logistic regression, the severe steatosis predictors were parameters like waist circumference, blood levels of GGT and vitamin D; their combination in this aspect had a sensitivity of 76.4 % and a specificity of 76.7 %. Given this, the parameters of waist circumference, serum levels of GGT and vitamin D are risk factors for severe steatosis in NAFLD associated with type 2 diabetes mellitus, which is due to their involvement in lipid accumulation processes in hepatocytes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, liver steatosis, vitamin D

Для цитирования: Ягода А. В., Демурчева Е. О., Корой П. В., Дудов Т. Р. Предикторы выраженного стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(3):233-239. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20052>

For citation: Yagoda A. V., Demurcheva E. O., Koroy P. V., Dudov T. R. Severe steatosis predictors in non-alcoholic fatty liver disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(3):233-239. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20052> (In Russ.)

АД – артериальное давление
АлАТ – аланиновая аминотрансфераза
АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов

СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
Ас – точность
AUC – площадь под ROC-кривой
CAP – контролируемый параметр затухания
NPV – отрицательная предсказательная ценность
PPV – положительная предсказательная ценность
ROC – операционная характеристика приемника
Se – чувствительность
Sp – специфичность

Неалкогольная жировая болезнь печени – наиболее частая причина хронической патологии печени у взрослых, характеризующаяся увеличенным накоплением триглицеридов в гепатоцитах в отсутствие злоупотребления алкоголем. Она протекает в виде стеатоза и неалкогольного стеатогепатита, может прогрессировать с развитием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

НАЖБП является проявлением метаболического синдрома и часто ассоциирована с его компонентами – ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом [2, 3].

Вследствие изменений образа жизни и питания распространенность патологии в мире растет и в среднем составляет 25–30 % [3]. У больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) частота НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита, а также риск смертности от цирроза печени значительно выше, чем в популяции [4, 5], что требует разработки новых стратегий ведения таких пациентов.

Биопсия печени – золотой стандарт в диагностике хронической печеночной патологии, однако она широко не используется в рутинной практике из-за потенциальных осложнений и вариабельности интерпретации результатов. Ультразвуковое исследование, применяемое для верификации НАЖБП, имеет недостаточную чувствительность в обнаружении стеатоза и разграничении его градаций [6]. В связи с этим продолжается поиск неинвазивных маркеров – факторов риска стеатоза печени при СД 2.

Витамин D, помимо регуляции кальциево-фосфорного гомеостаза и метаболизма костной ткани, играет важную роль в работе иммунной системы, обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антифибротическими свойствами [7]. Предполагается наличие ассоциации между статусом витамина D в организме и формированием НАЖБП как у взрослых, так и у детей [8]. У больных НАЖБП отмечено снижение содержания витамина D в крови [9–11], хотя не исключается отсутствие влияния его дефицита на её развитие [12, 13]. Так, частота НАЖБП у лиц с дефицитом и нормальными показателями витамина D в крови была сопоставимой [14]. Взаимосвязь витамина D с тяжестью стеатоза печени при НАЖБП, ассоциированной с СД 2, изучена недостаточно.

Целью исследования явилось выявление предикторов выраженного стеатоза печени у пациентов с НАЖБП на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы. Обследованы 171 пациент с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП (140 женщин, 31 мужчина) в возрасте от 31 до 69 лет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета и выполнялось в соответствии с этическими принципами, разработанными в рамках Хельсинкской декларации.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; наличие НАЖБП у пациентов с СД 2. Критерии исключения: другие типы диабета, острые осложнения диабета; злоупотребление алкоголем; патология печени другой этиологии; использование препаратов, способных приводить к стеатозу печени; прием в течение предыдущих трех месяцев препаратов, влияющих на уровни витамина D в крови; беременность и лактация; опухоли; инфекции; тяжелая сопутствующая патология.

Длительность диабета варьировала от 1 года до 25 лет и составила в среднем 7 (4; 11) лет. Пероральные сахароснижающие препараты использовались

у 73,1 % больных, инсулинотерапия проводилась в 26,9 % случаев. Показатели глюкозы, гликозилированного гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации были равны 8,1 (6,6; 10,6) ммоль/л, 7,5 (6,5; 9) % и 75 (65; 88) мл/мин/1,73 м² соответственно. Сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности составили соответственно 6 (5,09; 6,65) ммоль/л, 2 (1,5; 2,9) ммоль/л, 3,1 (2,4; 3,9) ммоль/л и 1,3 (1,1; 1,6) ммоль/л. Величины аланиновой и аспаргиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина достигали соответственно 29 (21; 45) ед/л, 24 (19; 33) ед/л, 33 (23; 50) ед/л, 78 (58; 97) ед/л, 11,2 (9,07; 13,9) мкмоль/л, 2,0 (1,3; 2,5) мкмоль/л. Значения СОЭ и С-реактивного белка были равны 13 мм/час и 4,2 мг/л соответственно. Цитолитический, мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы патологии печени выявлены соответственно в 33,3 %, 36,3 % и 17 % случаев. Абдоминальное ожирение отмечено у 93,6 % пациентов, дислипидемия – у 89,5 %, артериальная гипертензия – у 76,6 %, ожирение – у 70,8 %, метаболический синдром – у 90,1 % больных.

Оценивались демографические данные, длительность и терапия сахарного диабета, антропометрические параметры (масса, рост, индекс массы тела, окружность талии), наличие метаболического синдрома и его компонентов. Содержание в крови гликозилированного гемоглобина, глюкозы, липидов, маркеров воспаления, показатели функции печени и почек изучались после 12-часового ночного голодания. Сывороточные уровни витамина D (25(OH)D) изучали методом иммуноферментного анализа (25-OH витамин D-Имаксиз, Imaxuz, Россия).

НАЖБП диагностировалась в случаях обнаружения жировой инфильтрации печени (по данным ультразвукового исследования) и наличия не менее одного фактора кардиометаболического риска в отсутствии вторичных причин стеатоза.

Выраженность стеатоза печени оценивалась после трехчасового голодания с помощью транзитной эластографии на аппарате FibroScan® 430 Mini (Echosens Ltd, Франция). Наличие стеатоза определялось в случаях значений контролируемого параметра затухания (CAP) ≥ 238 дБ/м. Величины CAP 238–260 дБ/м, 260–290 дБ/м и ≥ 290 дБ/м разграничивали соответственно минимальный (S1), умеренный (S2) и выраженный стеатоз (S3).

Результаты были статистически обработаны с помощью программы StatTech v. 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные величины представлений в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные величины – как частоты (проценты). Различия оценивались соответственно с помощью критериев Манна – Уитни или χ^2 . С помощью отношения шансов и 95 % доверительного интервала оценивалась взаимосвязь между изучаемыми параметрами и стеатозом печени. Многофакторный логистический регрессионный анализ использовался для выявления факторов риска выраженного стеатоза. Для оценки информативности моделей с помощью ROC-анализа определяли площадь под ROC-кривой. Диагностическую ценность признаков характеризовали чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность, точность. Различия рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных НАЖБП, ассоциированной с СД 2, минимальный, умеренный и выраженный стеатоз печени выявлены в 73 (42,7 %), 43 (25,1 %) и 55 (32,2 %) случаях соответственно.

У пациентов со стеатозом печени 3-й степени отмечались более высокие показатели окружности талии, уровни триглицеридов, ГГТ, щелочной фосфатазы, чаще встречались гипертриглицеридемия, цитолитический и холестатический синдромы, слу-

чай инсулинотерапии, наблюдался более длительный анамнез сахарного диабета. В сравнении с минимальным и умеренным стеатозом в этой группе регистрировалась более низкая сывороточная концентрация витамина D (табл. 1).

Таблица 1

**Взаимосвязь выраженности стеатоза печени при НАЖБП
с клиничко-лабораторными характеристиками больных**

Параметр	Больные НАЖБП, n=171	
	стеатоз 3, n=55	стеатоз 1-2, n=116
Женский пол, n (%)	47 (85,5 %)	93 (80,2 %)
Возраст, лет	60 (56; 64)	61 (54,5; 64)
Длительность сахарного диабета, лет	8 (6; 12)	6 (3; 11) #
Наличие инсулинотерапии, n (%)	21 (38,2 %)	25 (21,6 %) #
Глюкоза, ммоль/л	8,3 (7; 10,11)	8,05 (6,5; 10,74)
Гликозилированный гемоглобин, %	7,7 (6,7; 9,5)	7,4 (6,4; 8,95)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77 (65; 82)	74,5 (64,5; 93,5)
Альбуминурия, мг/г	10 (10; 30)	10 (10; 30)
Наличие хронической болезни почек, n (%)	23 (41,8 %)	37 (31,9 %)
Наличие альбуминурии, n (%)	22 (40,0 %)	32 (27,6 %)
Наличие ожирения, n (%)	44 (80,0 %)	77 (66,4 %)
Наличие абдоминального ожирения, n (%)	54 (98,2 %)	106 (91,4 %)
Наличие гипертриглицеридемии, n (%)	44 (80,0 %)	65 (56,0 %) #
Наличие сниженных ЛПВП, n (%)	23 (41,8 %)	45 (38,8 %)
Наличие повышенных ЛПНП, n (%)	17 (30,9 %)	52 (44,8 %)
Наличие гиперхолестеринемии, n (%)	40 (72,7 %)	83 (71,6 %)
Наличие дислипидемии, n (%)	51 (92,7 %)	102 (87,9 %)
Наличие артериальной гипертензии, n (%)	38 (69,1 %)	93 (80,2 %)
Наличие метаболического синдрома, n (%)	48 (87,3 %)	106 (91,4 %)
ИМТ, кг/м ²	33,2 (30,5; 36,0)	31,6 (28,65; 34,25) ¹
Окружность талии, см	109 (103; 117)	103 (95; 111,5) #
Количество критериев МС	4 (3; 4)	4 (3; 4)
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	256 (204; 277)	261,5 (221,5; 301,5)
СОЭ, мм/ч	13 (8; 18)	12 (8; 17)
С-реактивный белок, мг/л	4,5 (2,43; 8)	3,96 (2,15; 6,07)
Общий холестерин, ммоль/л	5,94 (5,12; 6,5)	6,0 (5,09; 6,96)
Триглицериды, ммоль/л	2,6 (1,88; 3)	1,9 (1,4; 2,57) #
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,4; 3,52)	3,2 (2,4; 4,0)
ЛПВП, ммоль/л	1,29 (1,1; 1,5)	1,32 (1,1; 1,6)
АлАТ, ед/л	32 (22; 51,6)	27,5 (20; 39) ²
АсАТ, ед/л	25 (18; 36)	24 (19; 32)
ГГТ, ед/л	50 (31; 86)	30 (21,5; 42) #
Щелочная фосфатаза, ед/л	86 (63; 106)	77,5 (56,5; 91) #
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (9,7; 14,8)	10,8 (8,7; 13,55)
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,2 (1,6; 2,7)	2,0 (1,3; 2,5)
Наличие цитолитического синдрома, n (%)	26 (47,3 %)	31 (26,7 %) #
Наличие холестатического синдрома, n (%)	16 (29,1 %)	13 (11,2 %) #
Наличие мезенхимально-воспалительного синдрома, n (%)	25 (45,5 %)	37 (31,9 %)
25(ОН)D, нг/мл	12,33 (9,44; 14,99)	16,71 (13,76; 19,87) #

Примечание: количественные данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), категориальные данные – в виде n (%); # – p<0,05 между группами больных; ¹ – p=0,053; ² – p=0,081 (критерий χ^2 , критерий Манна – Уитни).

При выраженном стеатозе нормальные уровни (≥ 30 нг/мл), недостаточность (20–30 нг/мл) и дефицит (< 20 нг/мл) витамина D определялись в 0 %, 12,7 % и 87,3 % случаев соответственно, у пациентов со стеатозом печени 1–2-й степени эти показатели регистрировались в 8,6 % ($p=0,058$), 16,4 % ($p>0,05$) и 75,0 % ($p>0,05$) случаев. Сывороточное содержание витамина D обратно коррелировало с показателями САР ($r_s=-0,56$; $p<0,0001$) и степенью стеатоза ($r_s=-0,52$; $p<0,0001$).

На повышенный шанс обнаружения тяжелого стеатоза печени указывали длительность диабета ≥ 6 лет, значения гликозилированного гемоглобина $\geq 6,6$ %, СКФ ≤ 91 мл/

мин/1,73 м², ИМТ $\geq 34,5$ кг/м², окружности талии ≥ 103 см, уровни в крови тромбоцитов $\leq 229 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка ≥ 8 мг/л, триглицеридов $\geq 2,0$ ммоль/л, ЛПНП $\leq 3,3$ ммоль/л, АлАТ ≥ 38 ед/л, АсАТ ≥ 34 ед/л, ГГТ ≥ 36 ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 100 ед/л, общего билирубина $\geq 11,7$ мкмоль/л, витамина D $\leq 15,1$ нг/мл. Инсулиноterapia, ожирение, гипертриглицеридемия, цитолитический, холестатический и мезенхимально-воспалительный синдромы также были факторами риска стеатоза 3-й степени. Тяжелый стеатоз чаще определялся у пациентов со значениями витамина D $\leq 15,1$ нг/мл – в 7,18 раза, ГГТ ≥ 36 ед/л – в 4,81 раза и с величинами СКФ ≤ 91 мл/мин/1,73 м² – в 4,45 раза (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска выраженного стеатоза печени при НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

Параметр	ОШ (95 % ДИ)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	Ac, %	AUC (95 % ДИ)
Длительность сахарного диабета ≥ 6 лет	3,02 (1,47–6,20) p=0,001	76,4	48,3	41,2	81,2	57,3	0,60 (0,51–0,69) p=0,037
Наличие инсулинотерапии	2,25 (1,12–4,53) p=0,011	38,2	78,4	45,7	72,8	65,5	0,58 (0,49–0,68) p=0,022
Гликозилированный гемоглобин $\geq 6,6$ %	2,75 (1,18–6,41) p=0,009	85,5	31,9	37,3	82,2	49,1	0,57 (0,47–0,66) p=0,154
СКФ ≤ 91 мл/мин/1,73 м ²	4,45 (1,48–13,35) p=0,003	92,7	25,9	37,2	88,2	47,4	0,55 (0,46–0,65) p=0,259
Наличие ожирения	2,03 (0,94–4,35) p=0,035	80,0	33,6	36,4	78,0	48,5	0,57 (0,48–0,66) p=0,068
Наличие гипертриглицеридемии	3,14 (1,47–6,68) p=0,001	80,0	44,0	40,4	82,3	55,6	0,61 (0,52–0,70) p=0,005
Наличие повышенных ЛПНП	0,55 (0,28–1,09) p=0,042	30,9	55,2	24,6	62,7	47,4	0,57 (0,48–0,66) p=0,084
ИМТ $\geq 34,5$ кг/м ²	2,43 (1,21–4,88) p=0,006	40,0	78,4	46,8	73,4	66,1	0,59 (0,50–0,68) p=0,053
Окружность талии ≥ 103 см	3,12 (1,52–6,42) p=0,0009	76,4	49,1	41,6	81,4	57,9	0,67 (0,58–0,76) p<0,001
Тромбоциты $\leq 229 \times 10^9$ /л	1,95 (1,0–3,8) p=0,025	43,6	71,6	42,1	72,8	62,6	0,56 (0,47–0,66) p=0,176
С-реактивный белок ≥ 8 мг/л	2,99 (1,33–6,7) p=0,003	29,1	87,9	53,3	72,3	69,0	0,56 (0,47–0,66) p=0,179
Триглицериды $\geq 2,0$ ммоль/л	3,73 (1,84–7,58) p=0,0001	74,5	56,0	44,6	82,3	62,0	0,67 (0,58–0,76) p<0,001
ЛПНП $\leq 3,3$ ммоль/л	2,05 (1,03–4,08) p=0,02	70,9	45,7	38,2	76,8	53,8	0,55 (0,45–0,64) p=0,307
АлАТ ≥ 38 ед/л	2,5 (1,19–5,01) p=0,003	45,5	75,0	46,3	74,4	65,5	0,58 (0,49–0,68) p=0,081
АсАТ ≥ 34 ед/л	2,44 (1,19–5,01) p=0,007	36,4	81,0	47,6	72,9	66,7	0,53 (0,43–0,62) p=0,582
ГГТ ≥ 36 ед/л	4,81 (2,39–9,67) p=0,000005	70,9	66,4	50,0	82,8	67,8	0,72 (0,64–0,81) p<0,001
Щелочная фосфатаза ≥ 100 ед/л	2,79 (1,36–5,74) p=0,002	38,2	81,9	50,0	73,6	67,8	0,60 (0,51–0,70) p=0,028
Общий билирубин $\geq 11,7$ мкмоль/л	2,2 (1,14–4,24) p=0,009	60,0	59,5	41,3	75,8	59,6	0,57 (0,48–0,67) p=0,120
Наличие цитолитического синдрома	2,46 (1,26–4,81) p=0,004	47,3	73,3	45,6	74,6	64,9	0,60 (0,51–0,70) p=0,008
Наличие холестатического синдрома	3,25 (1,43–7,38) p=0,002	29,1	88,8	55,2	72,5	69,6	0,59 (0,50–0,68) p=0,004
Наличие мезенхимально-воспалительного синдрома	1,78 (0,92–3,44) p=0,043	45,5	68,1	40,3	72,5	60,8	0,57 (0,47–0,66) p=0,086
25(ОН)D $\leq 15,1$ нг/мл	7,18 (3,44–14,99) p<0,0001	76,4	69,0	53,8	86,0	71,3	0,73 (0,64–0,81) p<0,0001

Максимальная площадь под ROC-кривой была характерна для показателей витамина D (0,73) и ГГТ (0,72), диагностическая точность, превышающая 70,0 %, была свойственна только концентрации витамина D $\leq 15,1$ нг/мл (табл. 2).

Параметры, показавшие предикторную значимость в отношении стеатоза печени 3-й степени при НАЖБП, были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. Независимыми предикторами тяжёлого стеатоза оказались окружность талии, концентрации ГГТ и витамина D (табл. 3): риск тяжелого стеатоза печени увеличивался на 4,3 % при повышении окружности талии на 1 см, на 2,0 % при увеличении активности ГГТ на 1 ед/л и на 12,4 % – при снижении показателей витамина D на 1 нг/мл.

Таблица 3

Предикторы тяжелого стеатоза печени при НАЖБП на фоне сахарного диабета 2 типа

Фактор	ОШ (95 % ДИ)	p
Окружность талии	1,043 (1,007–1,079)	0,018
ГГТ	1,020 (1,007–1,034)	0,002
Витамин D	0,890 (0,832–0,952)	0,001

Получено регрессионное уравнение: $p = 1 : (1 + e^{-z})$, где p – вероятность выраженного стеатоза при НАЖБП; e – основание натурального логарифма, равное 2,72; z – логистическая функция = $-4,340 + 0,042 \times X_{\text{окружность талии}} + 0,020 \times X_{\text{ГГТ}} - 0,117 \times X_{\text{витамин D}}$, $X_{\text{окружность талии}}$ – окружность талии (см); $X_{\text{ГГТ}}$ – активность ГГТ в крови (ед/л); $X_{\text{витамин D}}$ – уровни витамина D в крови (нг/мл); $-4,340$ – константа регрессии; 0,042; 0,020; $-0,117$ – коэффициенты регрессии.

Регрессионная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой была равна 0,809 (95 % ДИ: 0,733–0,884), что свидетельствовало об очень хорошем качестве модели. Пороговое значение p, ассоциированное с наличием стеатоза печени 3-й степени, составило 0,309 и более. Чувствительность показателя $p \geq 0,309$ составила 76,4 %, специфичность – 76,7 %, положительная предсказательная ценность – 60,9 %, отрицательная предсказательная ценность – 87,3 %, точность – 76,6 %.

Рост распространенности ожирения и сахарного диабета в популяции приводит к увеличению заболеваемости НАЖБП и частоты развития, связанных с ней печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5]. СД 2 является при НАЖБП предиктором прогрессирующего фиброза, однако его взаимосвязь с тяжестью стеатоза до настоящего времени не уточнена. По нашим данным, выраженный стеатоз печени наблюдался примерно у трети пациентов с НАЖБП и СД 2 (32,2 %). По другим данным, частота тяжёлого стеатоза при НАЖБП на фоне сахарного диабета 2 типа составляла 18,9–22 % [11, 15], 41,3–42,2 % [16, 17], достигая в ряде случаев 75,2 % [18] и даже 82,3 % [19]. У больных СД 2 типа в сравнении с больными без диабета тяжелый стеатоз встречался значительно чаще: в 50 % и 31,9 % соответственно [20].

У пациентов с тяжёлым стеатозом печени регистрировались более высокие показатели окружности талии, уровни триглицеридов, ГГТ, щелочной фосфатазы, более низкая концентрация витамина D, чаще встречались гипертриглицеридемия, цитолитический и холестатический синдромы, случаи инсулинотерапии, а также наблюдался более длительный

анамнез диабета. Таким образом, факторами риска выраженного стеатоза при НАЖБП оказались маркеры тяжести диабета, ожирения, дислипидемии, воспаления, увеличенные «печеночные» тесты, низкие уровни тромбоцитов и витамина D.

С увеличением тяжести стеатоза при НАЖБП на фоне СД 2 наблюдалось повышение показателей систолического АД, ИМТ, ОТ, глюкозы, АлАТ, ГГТ, холестерина, триглицеридов и снижение уровней ЛПВП [15, 19]. Величины ИМТ, ОТ, ОБ, АлАТ, АсАТ, триглицеридов и общего холестерина при НАЖБП, ассоциированной с СД 2 коррелировали со значениями САР [18]. По данным однофакторного анализа, факторами риска стеатоза печени у больных с СД 2 были повышение диастолического АД, ИМТ, ОТ, значений АсАТ, АлАТ и триглицеридов [21].

Сахарный диабет 2 типа, осложнившийся НАЖБП, характеризовался также более низким уровнем витамина D [10, 11, 22, 23]. Низкое содержание витамина D в крови коррелировало с выраженностью стеатоза при НАЖБП и достигало минимальных значений в случаях тяжелых форм [9]. При НАЖБП наблюдалась негативная ассоциация витамина D с индексом стеатоза печени (FLI) [15, 24]. Концентрация витамина D в крови у лиц с морбидным ожирением обратно коррелировала со шкалой NAS и степенью стеатоза [25], что, однако, не согласуется с данными других исследователей [26].

По данным многофакторного регрессионного анализа, на развитие выраженного стеатоза печени при НАЖБП, ассоциированной с СД 2, оказывают влияние показатели окружности талии, содержание в крови ГГТ и витамина D.

Проведенный ранее анализ показал, что повышенные показатели ИМТ, систолического АД, АлАТ и сниженные уровни ЛПВП являются при СД 2 предикторами стеатоза [19]. Факторами риска высоких значений САР у больных сахарным диабетом были женский пол, повышение ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и активности АсАТ [20]. Существует мнение, что со стеатозом при НАЖБП на фоне СД 2 связаны активность АлАТ, ожирение и метаболический синдром [21] или только ИМТ [18]. Уровни витамина D в крови, наоборот, выступали в качестве протективного фактора тяжести стеатоза при НАЖБП, развившейся у пациентов с СД 2 [15].

Окружность талии, как известно, относится к маркерам абдоминального ожирения, коррелирует с количеством висцерального жира, поэтому ее взаимосвязь с выраженностью стеатоза печени вполне закономерна. Ожирение, кроме того, повышает риск дефицита витамина D, в том числе из-за провоспалительного статуса жировой ткани, приводя к увеличению уровня свободных жирных кислот в крови, аккумуляции жиров в гепатоцитах и прогрессированию стеатоза [22].

Взаимосвязь активности ГГТ со степенью стеатоза печени при НАЖБП объясняется её ассоциацией с висцеральным ожирением [6, 20], а также влиянием на систему антиоксидантной защиты и функцию эндотелия, которые могут изменять темпы жировой инфильтрации печени [27, 28].

Связь витамина D с выраженностью стеатоза печени обусловлена его способностью регулировать чувствительность к инсулину, метаболизм липидов и процессы воспаления в печеночной ткани [24, 29]. Дефицит витамина D усиливает инсулинорезистентность, что приводит к повышенной аккумуляции триглицеридов в гепатоцитах [30–32]. Витамин D также стимулирует экспрессию гена адипонектина и его се-

крецию, что сопровождается ростом окисления жирных кислот и снижением содержания жиров в печени [9]. Оказывая ингибиторное воздействие на ядерный фактор- κ B, витамин D, кроме того, уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов и воспаление в печени, модулирует апоптоз гепатоцитов [33].

Необходимо отметить ряд ограничений нашей работы: 1) в результате перекрестного характера исследования невозможно установить причинно-следственные связи изучаемых параметров с тяжестью стеатоза печени; 2) диагноз НАЖБП был основан на ультрасонографических данных и исключении других причин патологии печени без гистологического подтверждения. Кроме того, полученные результаты необходимо с осторожностью интерпретировать в других этнических группах (например, в азиатской

популяции) с учетом различных классификационных критериев ожирения, абдоминального ожирения, возможной генетической вариабельности и т. д.

Заключение. Таким образом, тяжелый стеатоз печени наблюдается у трети больных НАЖБП, ассоциированной с СД 2. Показатели окружности талии, активность ГГТ и содержание витамина D в крови являются факторами риска стеатоза 3-й степени при НАЖБП, что объясняется их сопряженностью с процессами аккумуляции липидов в гепатоцитах. Комбинация вышеуказанных параметров информативна в предикции выраженного стеатоза и может быть использована для своевременной оценки тяжести жировых изменений в печени при НАЖБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*. 2024;6(11):2375-2392. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06258-6>
2. Stefan N., Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:284-296. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1)
3. Younossi Z., Golabi P., Paik J., Henry A., Van Dongen C. [et al.]. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77:1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
4. Ajmera V., Cepin S., Tesfai K., Hofflich H., Cadman K. [et al.]. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J. Hepatol*. 2023;78(3):471-478. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.010>
5. Castera L., Cusi K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. *Hepatology*. 2023;77(6):2128-2146. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000263>
6. Sberna A., Bouillet B., Rouland A., Brindisi M., Nguyen A. [et al.]. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2018;35:368-375. <https://doi.org/10.1111/dme.13565>
7. Oh J., Riek A. E., Bauerle K. T., Dusso A., McNerney K. P. [et al.]. Embryonic vitamin D deficiency programs hematopoietic stem cells to induce type 2 diabetes. *Nat. Commun.* 2023;14(1):3278. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38849-z>
8. Yuan S., Larsson S. C. Inverse association between serum 25-hydroxyvitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023;2:398-405. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.021>
9. Cai J., Zhang Z., Liu J., Xiao X., Wang C. [et al.]. Correlation between serum 25-OH vitamin D expression and non-alcoholic fatty liver disease. *Exp. Ther. Med.* 2020;19(3):1681-1686. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8411>
10. Huang N., Su X., Yu T., Wu X., Lu B. [et al.]. Serum 25-hydroxy vitamin D level is associated with elastography-detected liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Front. Endocrinol.* 2024;15:1420088. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1420088>
11. Yu H., Su X., Tao W., Sun W., Zhang X. [et al.]. Prevalence and characteristics of liver steatosis and fibrosis in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: a cross-sectional study in populations of eastern China. *BMJ Open*. 2024;14:e087550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087550>
12. Ciardullo S., Muraca E., Cannistraci R., Perra S., Lattuada G. [et al.]. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and significant liver fibrosis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2023;39(5):e3628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3628>
13. Lee H. K., Shin S. R., Han A. L. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) and serum vitamin D concentration in South Korea. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2022;31(2):201-207. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31\(2\).0005](https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31(2).0005)
14. Ji Y., Wei C.-B., Gu W., Hou L.-L. Relevance of vitamin D on NAFLD and liver fibrosis detected by vibration controlled transient elastography in US adults: a cross-sectional analysis of NHANES 2017–2018. *Ann. Med.* 2023;55(1):2209335. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2209335>
15. Fang J.-X., Han Y., Meng J., Zou H.-M., Hu X. [et al.]. Relationship between non-alcoholic fatty liver and progressive fibrosis and serum 25-hydroxy vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*. 2024;24:108. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01640-2>
16. Sinha A., Bankura B. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients from the Eastern region of India. *Diabet. Epidemiol. Manag.* 2023;12:100161. <https://doi.org/10.1016/j.deman.2023.100161>
17. Tuong T. T. K., Tran D. K., Phu P. Q. T., Hong T. N. D., Dinh T. C. [et al.]. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using Fibroscan. *Diagnostics*. 2020;10:159. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030159>
18. Demir M., Deyneli O., Yilmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: a transient elastography study. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019;30:266-270. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18559>
19. Alfadda A. A., Sherbeen S. M., Alqutub A. N., Aldosary A. S., Aldaghri N. M. [et al.]. Transient elastography for the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Saudi J. Gastroenterol.* 2022;28:426-433. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_73_22
20. Poustchi H., Alaei-Shahmiri F., Aghili R., Nobarani S., Malek M. [et al.]. Hepatic steatosis and fibrosis in type 2 diabetes: a risk-based approach to targeted screening. *Arch. Iran. Med.* 2021;24(3):177-186. <https://doi.org/10.34172/aim.2021.28>
21. Chen K., Sng W. K., Quah J. H.-M., Liu J., Chong B. Y. [et al.]. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236977>
22. Xing Y., Cheng T., Zhou F., Ma H. The association between vitamin D and type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease: an observational cross-sectional study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022;15:269-280. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S348870>
23. Yagoda A. V., Koroy P. V., Demurcheva E. O., Hvatalin N. E., Svetogurova A. D. [et al.]. Vitamin D as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(2):131-135. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18028>
24. Hosny S. S., Ali H. M., Mohammed W. A., El Ghanam M. H. Study of relationship between total vitamin D level and NAFLD in a sample of Egyptian patients with and without T2DM. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(3):1769-1771. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.002>
25. Anty R., Hastier A., Canivet C. M., Patoureaux S., Schneck A.-S. [et al.]. Severe vitamin D deficiency is not

- associated with liver damage in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 2016;26(9):2138-2143. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2070-y>
26. Taban L., Stoian D., Timar B., Amzar D., Adela C. [et al.]. Vitamin D status and steatohepatitis in obese diabetic and non-diabetic patients. *J. Clin. Med.* 2022;11:5482. <https://doi.org/10.3390/jcm11185482>
27. Корой П. В., Кравченко Ю. А., Ягода А. В. Возможности растворимых селектинов в предикции тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;199(3):50-56. [Koroy P. V., Kravchenko Yu. A., Yagoda A. V. The possibilities of soluble selectins in the prediction of severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaja gastroenterologija. – Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;199(3):50-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-50-56>
28. Andrade T. G., Xavier L. C. D., Souza F. F., Araújo R. C. Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – a survey in a university hospital in Brazil. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022;66(6):823-830. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000514>
29. Du T., Xiang L., Zhang J., Yang C., Zhao W. [et al.]. Vitamin D improves hepatic steatosis in NAFLD via regulation of fatty acid uptake and b-oxidation. *Front. Endocrinol.* 2023;14(8):1138078. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1138078>
30. Gad A. I., Elmedames M. R., Abdelhai A. R., Marei A. M. The association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a hospital-based study. *Egyptian Liver J.* 2020;10:25. <https://doi.org/10.1186/s43066-020-00033-z>
31. Ott-Fontes P. R., Neto J. A. D., Goldoni M. B. Comparison of the severity of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic obese patients. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2020;47:e20202485. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202485>
32. Zhang H., Shen Z., Lin Y., Zhang J., Zhang Y. [et al.]. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4 α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Biol. Chem.* 2020;295(12):3891-3905. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011487>
33. Roth C. L., Elfers C. T., Figlewicz D. P., Melhorn S. J., Morton G. J. [et al.]. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation. *Hepatology.* 2012;55(4):1103-1111. <https://doi.org/10.1002/hep.24737>

Поступила 01.06.2025

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: +7652295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Демурчева Елена Отариевна, врач-эндокринолог; тел.: +79280130363; e-mail: demurcheva.elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-7590-6201>

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: +78652713537; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Дудов Темирлан Русланович, ассистент; тел.: +78652713537; e-mail: timur222123@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

© Коллектив авторов, 2025

УДК 615.015.2+615.017

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20053>

ISSN – 2073-8137

О потенциальном влиянии аутоантител к нейрорецепторам на изолированные лимфоциты в тесте розеткообразования с эритроцитами барана

М. В. Батурина^{1, 2}, Е. В. Грудина², Э. В. Бейер¹, Ар. А. Коробкеев¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь, Российская Федерация

Potential effect of autoantibodies on neuroreceptors on isolated lymphocytes in rosette formation test with ram erythrocytes

Baturina M. V.^{1, 2}, Grudina E. V.², Beyer E. V.¹, Korobkeev Ar. A.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² «Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy» LLC, Stavropol, Russian Federation

При хроническом внутрибрюшинном введении (30 ежедневных инъекций) галоперидола (0,1 мг/кг), бромкрип-тина (1 мг/кг) или их сочетания у крыс линии Вистар было получено накопление аутоантител в сыворотке крови к дофаминовым и NMDA-рецепторам. Комбинированное введение препаратов приводило к наиболее выраженному повышению уровней аутоантител по сравнению с контрольной группой крыс (введение физиологического раствора), особенно к дофаминовым рецепторам 1 типа, к NR1 и NR2A субъединицам NMDA-рецепторов, а также к дофамину. У животных забирали венозную кровь и получали сыворотку. Для каждой группы крыс путем смешивания сывороток формировался единый сывороточный пул, который использовался для изучения в тесте розеткообразования. У 6 здо-