

## «Гепатогенный диабет» – старый термин и новое звучание

Ю.В. Коковина<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-3292-4438, e-mail: jmozhelis@mail.ru

Е.Ю. Павлова, ORCID: 0000-0002-7919-2599, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Е.А. Антонова, e-mail: catherine150899@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Резюме

**Введение.** На сегодняшний день неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) все чаще ассоциируют с наличием или риском развития сахарного диабета (СД2). Термин «гепатогенный диабет», предложенный для обозначения СД2 у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес. Авторами проведен анализ актуальной литературы и обобщены данные о патогенезе, факторах риска и возможной терапии НАЖБП.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения L-орнитина-L-аспартата (Геп-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в комбинации с бигуанидами в терапии пациентов НАЖБП в сочетании с СД2.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП в сочетании с СД2. Всем пациентам назначена комбинированная терапия препаратом Геп-Мерц («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в сочетании с бигуанидами. Обследование проводилось в 1, 28 и 56 дни лечения. С целью определения эффективности терапии оценивались: динамика клинических симптомов (астеновегетативный, диспепсический синдромы, болевой синдром по балльной системе), биохимические показатели функции печени (изменение маркеров цитолиза, холестаза), показатели липидограммы, уровень глюкозы, гликированный гемоглобин и результаты УЗИ органов брюшной полости.

**Результаты.** На 56-й день терапии на фоне терапии астеновегетативный, диспепсический и болевой синдром купированы. У большинства пациентов отмечено снижение массы тела от 3 до 5 кг. При оценке изменений биохимических показателей на 28-й день на фоне проводимой терапии достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТП и уровень глюкозы. На 56-й день лечения активность трансаминаз, билирубина, показатели ГГТП и ЩФ у всех пациентов находились в пределах референсных значений.

**Заключение.** Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных заболеваний, в том числе СД2, позволит оценить прогноз течения заболевания и назначить адекватную своевременную терапию. Эффективность оригинального орнитина-аспартата (Геп-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») проявляется уменьшением процессов цитолиза гепатоцитов, нормализацией липидного и углеводного обменов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, метаболический синдром, гепатогенный диабет

**Для цитирования:** Коковина Ю.В., Павлова Е.Ю., Антонова Е.А. «Гепатогенный диабет» – старый термин и новое звучание. *Медицинский совет.* 2020;(7):19–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-19-24.

**Конфликт интересов:** статья публикуется при поддержке компании ООО «Мерц Фарма», поддержка не повлияла на результаты исследования.

## “Hepatogenic diabetes” is an old term and new meaning

Yulia V. Kokovina<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-3292-4438, e-mail: jmozhelis@mail.ru

Elena Yu. Pavlova, ORCID: 0000-0002-7919-2599, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Ekaterina A. Antonova, e-mail: catherine150899@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

**Introduction.** Today, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly associated with the presence or risk of developing type 2 diabetes (D2). The term “hepatogenic diabetes”, proposed to refer to SD2 in patients with cirrhosis of the liver (CP), has acquired a new meaning, since this combination is of growing interest. The authors analyzed the current literature and summarized data on the pathogenesis, risk factors, and possible therapy of NAFLD.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz, Merz Pharma GmbH & Co) in combination with biguanides in the treatment of NAFLD patients in combination with D2.

**Materials and methods.** The study included 30 patients aged 26 to 60 years with a verified diagnosis of NAFLD of varying degrees of activity in combination with D2. All patients were prescribed combination therapy with the drug HEPA-Merz (“Merz Pharma GmbH and Co”) at a dose of 3 grams 3 times a day in combination with biguanides. The examination was performed on the 1st, 28-th and 56-th days of treatment. In order to determine the effectiveness of therapy, we evaluated the dynamics of clinical symptoms (asthenovegetative, dyspeptic syndromes, pain syndrome in the ball system), biochemical parameters of liver function (changes in markers of cytolysis, cholestasis), lipidogram indicators, glucose levels, glycated hemoglobin, and ultrasound results of abdominal organs.

**Results.** On day 56, asthenovegetative, dyspeptic and pain syndrome were stopped during therapy. Most patients showed a decrease in body weight from 3 to 5 kg. When evaluating changes in biochemical parameters on the 28-th day, the activity of ALT, AST, GGTP and glucose levels significantly decreased against the background of the therapy. On the 56th day of treatment, the activity of transaminases, bilirubin, GGTP and GFR in all patients were within the reference values.

**Conclusion.** Understanding the multifactorial nature of NAFLD and the mechanisms of associated diseases, including D2, will allow us to assess the prognosis of the disease and prescribe adequate timely therapy. The effectiveness of the original ornithine-aspartate (Merz Pharma GmbH & Co.) is manifested by a decrease in the processes of cytolysis of hepatocytes, normalization of lipid and carbohydrate metabolism.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, metabolic syndrome, hepatogenic diabetes.

**For citation:** For citation: Kokovina Yu.V., Pavlova E.Yu., Antonova E.A. "Hepatogenic diabetes" is an old term and new meaning. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):19–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-19-24.

**Conflict of interest:** the article is published with the support of Merz Pharma LLC. The support did not affect the results of the study.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – одна из наиболее серьезных и актуальных в современной медицине. НАЖБП – хроническое мультифакторное заболевание печени, в ряде случаев с тенденцией к прогрессированию до формирования цирроза печени и печеночной недостаточности. Распространенность НАЖБП в общей популяции неизвестна и, по данным разных авторов, проводивших обследование в Италии, США, колеблется от 3 до 58% [1]. В странах Юго-Восточной Азии распространенность составляет от 21 до 27,3% [2]. В Российской Федерации этот показатель составляет около 37% среди взрослого населения [3].

Важно отметить, что НАЖБП достаточно часто ассоциирована с сахарным диабетом (СД2) и наоборот [4]. Международная федерация диабета прогнозирует, что число больных с СД2 увеличится с 366 до 552 млн к 2030 г., при этом распространенность СД2 будет увеличиваться одновременно с темпами роста частоты развития ожирения и старения населения [5, 6]. В настоящее время у пациентов с СД2 распространенность НАЖБП достигает 40–70% [3, 7]. Эти заболевания могут взаимодействовать друг с другом и оказывать значительное негативное воздействие на общее состояние пациента. Так, у пациентов с СД2 и НАЖБП чаще развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Распространенность НАСГ среди пациентов с СД2 составляет 12,2% по сравнению с 4,7% среди пациентов без диабета, а среди пациентов с СД2 и ожирением частота НАСГ достигает 21–40% [8, 9]. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД2 и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [10]. Кроме этого, НАЖБП тесно связана с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы – основной причины смерти пациентов с СД2 [11, 12]. По этой причине в клинической практике активно стали применяться методы неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза с целью скрининга на НАЖБП у пациентов с СД2 [13].

В последнее время термин «гепатогенный диабет», впервые предложенный еще в 1906 году для обозначения СД2 у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес [14–16]. Результаты целого ряда исследований подтвердили ассоциацию НАЖБП и нарушенной толерантности к глюкозе/СД как отдельно, так и при наличии метаболического синдрома (МС) [7, 17].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИ НАЖБП

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двойного удара», согласно которой причиной накопления триглицеридов в печени являются ожирение и инсулинорезистентность (ИР) [18, 19]. ИР представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина, проявляясь в регуляции метаболизма углеводов, белков, жиров, процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину жировой, печеночной и мышечной тканей [20, 21]. ИР ткани печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией процессов его распада до глюкозы, синтеза глюкозы из аминокислот, пирувата, лактата, глицерина и других неуглеводных субстратов. Нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани является важным патогенетическим звеном, ведущим к усилению липолиза, повышенному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ), поступающих в печень, которые становятся основным источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), и активации отложения жировой ткани в печени [20, 22], усиливая печеночную ИР. В печени происходит увеличение утилизации СЖК, приводящее к компенсаторной гиперинсулинемии и началу каскада реакций по трансформации липидов крови.

Гомеостаз глюкозы осуществляется за счет баланса между продукцией глюкозы печенью и утилизацией периферическими тканями, который регулируется непосредственно инсулином. При сахарном диабете у больных с выраженной гипергликемией чрезмерная продукция глюкозы печенью становится важнейшим фактором, определяющим уровень гликемии натощак. Ввиду того, что гиперинсулинемия является главным ингибитором продукции глюкозы печенью, становится ясным, что именно печеночная ИР отвечает за избыточную продукцию глюкозы [20, 22, 23]. Повышение секреции инсулина поджелудочной железой осуществляется до уровня компенсаторных возможностей  $\beta$ -клеток. Развивается нарушение толерантности к глюкозе, а в последующем СД2. Указанные двусторонние взаимосвязи между патологией печени и СД2 формируют классический порочный круг, способствующий утяжелению течения и прогрессированию этих заболеваний.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Главной особенностью МС является гиперсекреция печенью ЛПОНП, что приводит к гипертриглицеридемии. Давно известно, что в физиологических условиях инсулин регулирует выработку ЛПОНП. Высвобождение инсулина поджелудочной железой в порталную вену после еды снижает продукцию и высвобождение ЛПОНП печенью в постпрандиальный период. В связи со снижением печеночной секреции ЛПОНП снижается их конкуренция с кишечными липопротеидами, в результате чего в кишечнике улучшается расщепление потребленных ЛП [19]. На фоне этого возникает непрерывная секреция ЛПОНП, и из избыточного количества ТГ в крови происходит формирование более крупных по размерам ЛПОНП-1 и более многочисленных частиц ЛПОНП [23]. Также инсулин, который более интенсивно продуцируется поджелудочной железой (на фоне переизбытка), индуцирует липогенез *de novo* (DNL), что способствует синтезу новых ТГ [24]. В связи с этим развивается резистентность к инсулину и на фоне стимуляции липогенеза развивается гиперсекреция ЛПОНП-1.

Как известно, ожирение и резистентность к инсулину сопровождается воспалением легкой степени тяжести, которое возникает в результате хронической активации врожденной иммунной системы [25]. Этот процесс может захватывать не только жировую ткань, но и печень и играет важную роль в возникновении печеночной резистентности к инсулину и в развитии стеатоза [26, 27]. При передании возникает нарушение цикличности выработки ЛПОНП и повышение продукции инсулина, что приводит к гипертриглицеридемии и развитию ИР. Также развивается гипертрофия адипоцитов, которые привлекают большое количество клеток воспаления (клеток Купфера, макрофагов и т.д.), что приводит к развитию хронического воспаления в печени и жировой ткани [28, 29]. Это, в свою очередь, вызывает повышенное выделение воспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6 и т.д.), которые путем влияния на различные контролирующие механизмы в большей степени ослабляют сигналы инсулина и снижают количество рецепторов к инсулину и замыкают порочный круг [30], возникновение которого является одним из основных механизмов развития МС. Исходя из этого, можно с уверенностью говорить, что подходы к борьбе с хроническим воспалением печени при МС в первую очередь должны быть направлены на вышеописанные звенья патогенеза и препятствовать возникновению инсулинорезистентности.

## ТЕРАПИЯ НАЖБП – ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ «ГЕПАТОГЕННОМ» САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Общепринятых стандартов терапии НАЖБП на сегодняшний день не существует. Цель немедикаментозных и терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни, добиться регресса стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени. К эффективным немедикаментозным мероприя-

тиям относят диетические рекомендации и физические упражнения [4].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения должна активно применяться фармакотерапия, основными направлениями которой являются: снижение массы тела, повышение чувствительности рецепторов к инсулину – коррекция ИР, снижение перекисных реакций, профилактика фибротических реакций в печени, лечение коморбидной патологии. В качестве патогенетической терапии обсуждается эффективность применения антиоксидантов. Определяющим фактором при выборе указанной группы препаратов (часто используется термин «гепатопротекторы») является преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени [19].

Комплексная терапия МС направлена на коррекцию метаболических расстройств и снижение ИР [31], а также на коррекцию состояний, возникающих на фоне функциональной недостаточности гепатоцитов. Как эффективный препарат комплексного действия зарекомендовал себя оригинальный L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко»). Механизмы детоксикации и гепатопротекции определяют эффективность препарата Гепа-Мерц при МС. На основании многоцентровых исследований препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с хроническими заболеваниями печени, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. Гепа-Мерц улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени. Примечательно, что снижение показателей цитолиза гепатоцитов до нормального уровня было обеспечено малыми дозами препарата [32, 33].

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности применения L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в комбинации с бигуанидами в терапии пациентов с НАЖБП в сочетании с СД2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП в сочетании с СД2, с отрицательными результатами серологических реакций на маркеры вирусных гепатитов В и С, незлоупотреблявших приемом алкогольных напитков (более 40 г этанола в день для мужчин и более 20 г этанола для женщин), с отсутствием указаний на употребление гепатотоксичных лекарственных препаратов. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови, в котором выявлено повышение уровня АЛТ, АСТ и (или) маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина (ОБ), а также показателей липидограммы, уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в сыворотке крови. Пациентам были даны рекомендации по питанию (стол №5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) и назначена комбинированная терапия препаратом Гепа-Мерц («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в сочетании с бигуанидами.

Обследование проводилось в 1, 28 и 56-й дни лечения. С целью определения эффективности терапии оценивали следующие показатели: динамику клинических симптомов (астеновегетативный, диспепсический синдромы, тяжесть в правом подреберье по балльной системе), биохимические показатели (изменение маркеров цитолиза, холестаза), показатели липидограммы, уровень глюкозы и данные УЗИ органов брюшной полости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения терапии у 85% больных наблюдались признаки астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, снижение работоспособности). 79% пациентов предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье. Симптомы диспепсии (тошнота, метеоризм) выявлены у 53% пациентов. На фоне терапии улучшение самочувствия отмечали 94,0% пациентов, в большей степени через 1,5 месяца после приема препарата и соблюдения рекомендаций по диетическому питанию. При динамическом наблюдении было установлено, что на 28-й день достоверно уменьшилась слабость, утомляемость, симптомы диспепсии, не отмечалось чувство дискомфорта в правом подреберье. На 42-й день терапии признаки астеновегетативного синдрома и тошнота были купированы полностью. При соблюдении рекомендаций по диетическому питанию у 16 пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на 4–5 кг. У 1 пациента сохранялись симптомы диспепсии, что было связано с невозможностью соблюдения диеты и режима питания. При оценке изменений биохимических показателей на фоне проводимой терапии также отмечалась положительная динамика: достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТП (табл. 1). Так, до приема комбинированной терапии у 30 пациентов выявлено повышение АЛТ в среднем до  $66,2 \pm 24,1$  ЕД/л, после 28-го и 56-го дней лечения активность АЛТ нормализовалась у всех исследуемых пациентов. По сравнению с исходными данными эти показатели снизились до  $42,4 \pm 5,0$  ЕД/л и  $32,0 \pm 5,1$  ЕД/л (через 28 и 56 дней соответственно). До лечения у всех пациентов было выявлено повышение уровня АСТ в среднем до  $69,2 \pm 13,6$  ЕД/л. После 28

● **Таблица 1.** Динамика биохимических показателей на фоне комбинированной терапии\*

● **Table 1.** Changes in blood chemistry levels during combination therapy\*

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28	56
АЛТ (до 41 ЕД/л)	$66,2 \pm 24,1$	$42,4 \pm 5,0$	$32,0 \pm 5,1$
АСТ (до 37 ЕД/л)	$69,2 \pm 13,6$	$43,3 \pm 4,7$	$33,1 \pm 5,5$
ГГТП (до 61 ЕД/л)	$98,6 \pm 14,6$	$69,3 \pm 11,3$	$47,0 \pm 19,5$
ЩФ (до 104 ЕД/л)	$94,7 \pm 13,2$	$79,7 \pm 13,2$	$74,2 \pm 17,1$
Общий билирубин (до 20,5 мкмоль/л)	$21,3 \pm 5,9$	$19,8 \pm 0,6$	$17,9 \pm 1,3$

\*  $P < 0,05$

● **Таблица 2.** Динамика липидограммы и глюкозы на фоне комбинированной терапии\*

● **Table 2.** Changes in lipid profiles and glucose levels during combination therapy\*

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28	56
Триглицериды до 1,7 ммоль/л	$3,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Холестерин до 5,2 ммоль/л	$8,6 \pm 1,2$	$6,8 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,3$
Холестерин ЛПВП до 2 ммоль/л	$1,97 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,6$
Холестерин ЛПНП до 4,11 ммоль/л	$5,0 \pm 1,3$	$4,6 \pm 0,96$	$4,2 \pm 0,15$
Холестерин ЛПОНП до 0,78 ммоль/л	$1,9 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,7$
Индекс атерогенности до 4 ммоль/л	$5,0 \pm 1,2$	$4,9 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,9$
Глюкоза (норма до 6,1) ммоль/л	$6,9 \pm 1,3$	$6,1 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,5$
Гликированный гемоглобин (HbA1c) (норма до 6,2%)	$5,9 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$

\*  $P < 0,05$

и 56 дней лечения уровень АСТ у всех пациентов, по сравнению с исходными данными, снизился до  $43,3 \pm 4,7$  ЕД/л и  $33,1 \pm 5,5$  ЕД/л (через 28 и 56 дней соответственно). Кроме того, у всех пациентов выявлено повышение уровня ОБ, ГГТП до  $98,6 \pm 14,6$  ЕД/л, повышение ЩФ до  $94,7 \pm 13,2$  ЕД/л. Через 56 дней после проводимой комбинированной терапии отмечено, что показатели ГГТП, билирубина и ЩФ у всех пациентов находились в пределах референсных значений.

Кроме того, на 28-й день комбинированной терапии также достоверно снизились показатели липидограммы, уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (табл. 2). Таким образом, комбинированная терапия с включением оригинального орнитина-аспартата оказывает влияние на цитолиз гепатоцитов, нормализацию липидного и углеводного обмена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение L-орнитина-L-аспартата («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в комбинации с бигуанидами при лечении НАЖБП в сочетании с СД2 снижает активность воспалительного процесса в печени, отмечается снижение всех показателей липидного спектра, уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, таким образом, доказывая влияние на инсулинорезистентность. Возможность применения лекарственных препаратов, имеющих различные точки приложения при НАЖБП, может рассматриваться в качестве важного компонента при лечении МС и СД2.



Поступила / Received 25.01.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2020  
Принята в печать / Accepted 17.02.2020



## Список литературы

- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(1):81–84. doi: 10.1111/liv.13299.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А., Родионова С.В., Ротин Д.Л. Сахарный диабет 2-го типа. Неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):59–65. doi: 10.17116/terarkh201789259-65.
- Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский совет.* 2016;4(4):92–95. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221–1231. doi: 10.1056/NEJMr011775.
- Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990;12(5):1106–1110. doi: 10.1002/hep.1840120505.
- Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. 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. doi: 10.2337/dc10-2229.
- Targher G., Bertolini L., Pardoani R., Poli F., Scala L., Tessari R. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2006;23(4):403–409. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01817.x.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру.* 2015;12(2):57–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373843>.
- Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(4):741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
- Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2009;44(10):1064–1070. doi: 10.1007/s00535-009-0091-1.
- El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460–468. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
- Toplak H., Stauber R., Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia.* 2016;59(6):1148–1149. doi: 10.1007/s00125-016-3941-4.
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевтический архив.* 2007;79(8):1–4. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9584837>.
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия.* 2017;3(3):6–23. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34874>.
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(2):9–17. doi: 10.14341/omet201729-17.
- Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol.* 2007;47(1):142–156. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
- Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа. *Фарматека.* 2010;16(1):18–24. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7955>.
- Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
- Richard J., Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(3):321–328. doi: 10.1586/erc.11.15.
- Li Z., Diehl A.M. Innate immunity in the liver. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2003;19(6):565–571. doi: 10.1097/00001574-200311000-00009.
- Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med.* 2006;12(1):43–44. doi: 10.1038/nm0106-43.
- Gaemers I.C., Groen A.K. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):268–273. doi: 10.1097/01.mol.0000226118.43178.98.
- Lanthier N., Molendi-Coste O., Horsmans Y., van Rooijen N., Cani P.D., Leclercq I.A. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(1):107–116. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2009.
- Rondinone C.M., Wang L.M., Lonnroth P., Wesslau C., Pierce J.H., Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(8):4171–4175. doi: 10.1073/pnas.94.8.4171.
- Hoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793–1801. doi: 10.1172/JCI29069.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
- Оспенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.И., Казакова Е.А. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum. Прил. Гастроэнтерология.* 2010;1(3):35–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256321>.
- Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Должикова Т.А., Шиковная Ю.Н. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2010;8(4):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20268961>.

## References

- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(1):81–84. doi: 10.1111/liv.13299.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Keiyan V.A., Rodionova S.V., Rotin D.L. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(2):59–65. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789259-65.

7. Petunina N.A., Tel'nova M.E. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):92–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
8. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775.
9. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106–1110. doi: 10.1002/hep.1840120505.
10. Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. 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. doi: 10.2337/dc10-2229.
11. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Poli F., Scala L., Tessari R. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2006;23(4):403–409. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01817.x.
12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
13. BakuLin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis: Myth or Reality? *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;(12):57–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373843>.
14. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(4):741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
15. Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2009;44(10):1064–1070. doi: 10.1007/s00535-009-0091-1.
16. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126(2):460–468. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
17. Toplak H., Stauber R., Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia*. 2016;59(6):1148–1149. doi: 10.1007/s00125-016-3941-4.
18. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaya M.V. Pathogenetic therapy for non-alcoholic fatty liver disease: rationale, efficacy, safety. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2007;79(8):1–4. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9584837>.
19. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova Ye.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version). *Terapiya = Therapy*. 2017;(3):6–23. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/34874>.
20. Pashentseva A.V., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism*. 2017;14(2):9–17. doi: 10.14341/omet201729-17.
21. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol*. 2007;47(1):142–156. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
22. Demidova T.Yu. Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(16):18–24. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/7955>.
23. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
24. Richard J., Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321–328. doi: 10.1586/erc.11.15.
25. Li Z., Diehl A.M. Innate immunity in the liver. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2003;19(6):565–571. doi: 10.1097/00001574-200311000-00009.
26. Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med*. 2006;12(1):43–44. doi: 10.1038/nm0106-43.
27. Gaemers I.C., Groen A.K. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):268–273. doi: 10.1097/01.mol.0000226118.43178.98.
28. Lanthier N., Molendi-Coste O., Horsmans Y., van Rooijen N., Cani P.D., Leclercq I.A. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(1):107–116. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2009.
29. Rondonne C.M., Wang L.M., Lonnroth P., Wesslau C., Pierce J.H., Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(8):4171–4175. doi: 10.1073/pnas.94.8.4171.
30. Hoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–1801. doi: 10.1172/JCI29069.
31. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
32. Osipenko M.F., Red'kina A.V., Bikbulatova E.K., Moiseenko E.E., Skalinskaya M.I., Kazakova E.A. Assessment of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) in the comprehensive treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum. Pril. Gastroenterologiya = Consilium Medicum. Supplement. Gastroenterology*. 2010;(1):35–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256321>.
33. Burkov S.G., Arutyunov A.G., Godunova S.A., Gurova N.Yu., Egorova N.V., Dolzhikova T.A., Shikovnaya Yu.N. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2010;(8):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20268961>.

### Информация об авторах:

**Коковина Юлия Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: jmozhelis@mail.ru

**Павлова Елена Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

**Антонова Екатерина Александровна**, студент медико-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: catherine150899@mail.ru

### Information about the authors:

**Yulia V. Kokovina**, Cand. of Med. Sci., assistant of the Department of Propaedeutics of internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: jmozhelis@mail.ru

**Elena Yu. Pavlova**, Cand. of Med. Sci., assistant of the Department of Propaedeutics of internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

**Ekaterina A. Antonova**, medical student, faculty of prevention medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: catherine150899@mail.ru