

Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом

А.А. Шиповская¹, И.В. Курбатова², П.В. Селивёрстов^{3✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, В.Н. Марченко⁴, В.Г. Радченко⁵, О.П. Дуданова¹

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33

² Институт биологии – обособленное подразделение Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой здравоохранения, ее распространенность достигает 45%. НАЖБП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, риск смерти от них – в 2 раза и повышает риск развития сахарного диабета в 5 раз. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) занимает до 20% в структуре НАЖБП и обладает высоким потенциалом прогрессии, а нарушение эндогенной гликемической регуляции и развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) ускоряют темпы прогрессирования заболевания.

Цель. Определить частоту развития предиабета (ПД) и СД2 при НАСГ и влияние нарушенного гликемического статуса на клинические особенности НАСГ.

Материалы и методы. Обследовано 211 больных НАСГ: 148 мужчин (70,1%) и 63 женщины (29,9 %) в возрасте $48,3 \pm 10,2$ года. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и гистологических данных. Определялись ФНО-α, фрагменты цитокератина-18, инсулин, HOMA-IR и NAFLD Fibrosis Score.

Результаты и обсуждение. ПД выявлялся у 39 (18,5%), СД2 – у 33 (15,6%) пациентов. У больных ПД, в отличие от пациентов с нормогликемией, достоверно выше были показатели окружности талии, индекса массы тела, уровня холестерина, ЛПНП, СОЭ, ФНО-α, NAFLD Fibrosis Score и ниже уровни альбумина и тромбоцитов. У пациентов с СД2, в отличие от таковых с нормогликемией, были выше ОТ, ИМТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, холестерин, СОЭ, фрагменты цитокератина-18 и NAFLD Fibrosis Score. У пациентов с СД2 по сравнению с больными ПД достоверно выше были аминотрансферазы, ЩФ и ниже уровень альбумина.

Выводы. ПД и СД2 выявлялись практически с одинаковой частотой среди больных НАСГ – у 18,5 и 15,6% соответственно. Нарушение гликемического статуса при НАСГ ассоциировалось с достоверным ростом окружности талии, маркеров воспаления, дислипидемии, фиброза, гепатоцитарного некроза, апоптоза, внутрипеченочного холестаза и снижением уровня альбумина.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, НАЖБП, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, печень

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 гг. – проект «Высокие биомедицинские технологии и здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», в ходе реализации по проекту «Разработка технологии скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173ГУ/2015 от 15.12.2015 г. в рамках программы «У.М. Н. И.К.», Петрозаводский государственный университет. Исследование также выполнено в рамках государственного задания (тема № 0218–2019–0077) на научном оборудовании центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Для цитирования: Шиповская А.А., Курбатова И.В., Селивёрстов П.В., Марченко В.Н., Радченко В.Г., Дуданова О.П. Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом. *Медицинский совет.* 2021;(5):68–74. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-68-74.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status

Anastasia A. Shipovskaya¹, Irina V. Kurbatova², Pavel V. Selivyorstov^{3✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, Valerii N. Marchenko⁴, Valeriy G. Radchenko⁵, Olga P. Dudanova¹

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia

² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 63, Suvorovsky Prospekt, St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. NAFLD is an urgent health problem, its prevalence reaches 45%. NAFLD increases the risk of cardiovascular diseases by 3 times, the risk of death from them by 2 times and increases the risk of developing diabetes by 5 times. NAS occupies up to 20% of the structure of NAFLD and has a high potential for progression, and the violation of endogenous glycemic regulation and the development of DM2 accelerates the rate of disease progression.

The goal was to determine the frequency of development of prediabetes (PD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in NASH patients and the effect of impaired glycemic status on the clinical features of NASH.

Materials and methods: 211 NASH patients were examined: 148 (70.1%) men, 63 (29.9%) women, 48.3 ± 10.2 years old. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory, ultrasound and histological data. By enzyme immunoassay were determined: TNF-α, cytokeratin-18 fragments (CKF-18), insulin; were calculated HOMA-IR and NAFLD fibrosis score (NAFLD FS).

Results and discussion. PD was detected in 39 (18.5%) patients, T2DM - in 33 (15.6%) patients. In PD patients, in contrast to patients with normoglycemia, the following indicators were significantly higher: waist circumference (WC), body mass index (BMI), cholesterol levels (Ch), LDL, ESR, TNF-α, NAFLD FS and lower albumin and platelet levels. In patients with T2DM, in contrast to those with normoglycemia, the following indicators were significantly higher: WC, BMI, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase (APh), Ch, ESR, CKF-18 and NAFLD FS. In T2DM patients in contrast to those with PD, the following indicators were significantly higher: aminotransferases, APh and lower albumin level.

Conclusions. Prediabetes and T2DM were detected with almost the same frequency among patients with NASH – in 18.5% and 15.6%, respectively. Disturbance of glycemic status was associated with a significance increase in waist circumference, markers of inflammation, dyslipidemia, fibrosis, hepatocytic necrosis, apoptosis, intrahepatic cholestasis and a decrease in albumin level.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, prediabetes, type 2 diabetes mellitus

Acknowledgements: The work was carried out with the financial support of the «Development Program of the Supporting University FSBEI of HE “Petrozavodsk State University”» for the period 2017-2021. - Project “High biomedical technologies of population health preservation in Arctic and subarctic regions”, during implementation under the project “Development of technology for screening diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease in persons with overweight and metabolic syndrome” № 9173ГУ/2015 from 15.12.2015 within the program “У.М.Н.И.К.”, Petrozavodsk State University. The study was also carried out within the framework of the state assignment (subject No. 0218-2019-0077) on the scientific equipment of the Federal Research Centre “Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences”.

For citation: Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Selivyorstov P.V., Marchenko V.N., Radchenko V.G., Dudanova O.P. Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(5):68–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-68-74

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с ростом среди населения ожирения и метаболического синдрома неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится основным бременем для здравоохранения большинства стран. Она встречается у 20–45% населения в целом, у 75–93% лиц с метаболическим синдромом, у 70–100% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и выходит на первое место среди хронических заболеваний печени как показание для ее трансплантации [1–3]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) занимает 10–20% в структуре НАЖБП, обладает высоким потенциалом прогрессии, а нарушение эндогенной гликемической регуляции и развитие СД2 значительно утяжеляют его течение и ускоряют темпы формирования цирроза печени. Риск развития СД2 при НАЖБП, по данным большинства авторов, увеличивается в 2–5 раз [4–6], другие же выявляют СД2 значительно реже – у 32,5%, а среди детей – у 6,5% [7, 8]. Меньше информации в литературе о развитии предиабета (ПД) у пациентов НАЖБП и НАСГ: его обнаруживают у 19,9–23,4% больных [8, 9]. Китайские исследователи, напротив,

не нашли связи между НАЖБП и развитием ПД [5]. Корейские авторы выявили значимое влияние наличия ПД у больных НАЖБП на вероятность формирования СД2 [10]. Важность знания эпидемиологии ПД обусловлена тем, что его наличие увеличивает в 3–10 раз риск развития СД2 [11]. Исследователи отмечают общие механизмы развития НАЖБП и СД2, основу которых составляют инсулинорезистентность, липотоксичность, окислительный стресс, активация факторов врожденного и приобретенного иммунитета, хроническое низкоуровневое воспаление и фиброз, и подтверждают негативное влияние нарушения углеводного обмена на течение НАЖБП [12, 13]. В то же время информация об особенностях основных синдромов поражения печени – печеночно-клеточного апоптоза, некроза, воспаления, внутрипеченочного холестаза, дислипидемии, фиброза – неоднородна, и специфические механизмы, которые определяют риск прогрессирования НАСГ при гликемической дисрегуляции, четко не определены.

Целью данного исследования явились определение частоты развития ПД и СД2 при НАСГ и влияние гликемического статуса на клиническое течение НАСГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 211 больных НАСГ: 148 мужчин (70,1%) и 63 женщины (29,9 %), средний возраст которых составил $48,3 \pm 10,2$ года. НАСГ диагностировался на основании общепринятых клинико-лабораторных данных, результатов абдоминальной сонографии в виде усиления эхогенности печени, ухудшения визуализации внутриспеченочных сосудов и диафрагмы, части больным была выполнена пункционная биопсия печени, где наряду с жировой дистрофией выявлялись гидропическая дистрофия гепатоцитов, внутридольковая воспалительная инфильтрация и перипортальный фиброз преимущественно в 3-й зоне ацинуса. Определялись функциональные печеночные тесты: аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, триглицериды (ТГ), холестерин (Х), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), альбумин. У всех больных исключен вирусный, аутоиммунный, алкогольный, лекарственный генезы поражения печени. Каждый пациент имел минимум 3 признака МС: у всех обследованных было абдоминальное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$, окружность талии (ОТ) $\geq 80 \text{ см}$ у женщин, $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин); гипертриглицеридемия $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ и гипертоническая болезнь 1–2-й стадии. У большинства пациентов был снижен уровень ЛПВП: $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин. ПД верифицировался при уровне гликемии натощак $\geq 6,1$, но $< 7,0 \text{ ммоль/л}$, при гликемии $\geq 7,8$, но $< 11,1 \text{ ммоль/л}$ через 2 ч после проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), гликированном гемоглобине $\geq 5,6$, но $< 6,5 \%$. СД2 диагностировался при гликемии натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$, при гликемии $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ через 2 ч после ОГТТ, гликированном гемоглобине $\geq 6,5 \%$. Методом ИФА (анализатор Sunrise (Tecan, Швейцария) определялся уровень инсулина (Insulin TEST System, США), маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (тест-система TPS ELISA, Biotech, Швеция), маркер воспаления – ФНО- α (тест-система Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия). Рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR:

$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ (1).

Определялся индекс фиброза NAFLD Fibrosis Score (NAFLD FS) по формуле¹:

$\text{NAFLD FS} = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак / диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ (2).

Уровень NAFLD FS $< -1,455$ свидетельствовал об отсутствии выраженного фиброза (F3–F4), уровень $> 0,676$ – о наличии фиброза F3. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statgraphics 2.1 для Windows с использованием U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Различия между изучаемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 211 обследованных больных НАСГ нарушенный гликемический статус был выявлен у 72 (34,1%): у 39 (18,5%) пациентов диагностирован ПД и у 33 (15,6%) – СД2. При сравнении клинико-лабораторных показателей у больных НАСГ с ПД и у больных с нормогликемией без него выявлено, что у пациентов с ПД были достоверно выше признаки ожирения – ОТ и ИМТ, выше уровни АЛТ, АСТ, ТГ, СОЭ, ФНО- α и NAFLD FS, ниже уровень альбумина и тромбоцитов (табл. 1).

При сравнении клинико-лабораторных данных выявлено, что у больных НАСГ с СД2 против пациентов с нормогликемией без СД2 достоверно выше были маркеры ожирения – ОТ и ИМТ, а также признаки гепатоцитарного повреждения, воспаления, дисфункции и фиброза: выше был уровень АЛТ, ФЦК-18, триглицеридов, ЩФ, ГГТП, СОЭ, ФНО- α и NAFLD FS (табл. 2).

● **Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нормогликемией и предиабетом ($M \pm m$)

● **Table 1.** Clinical and laboratory parameters in patients with non-alcoholic steatohepatitis with normoglycemia and prediabetes ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с нормогликемией (n = 139)	НАСГ с ПД (n = 39)
ОТ, см	$102,3 \pm 9,3$	$113,3 \pm 13,8^*$
ИМТ, кг/м ²	$31,4 \pm 4,4$	$36,7 \pm 4,3^*$
АЛТ, Ед/л	$50,6 \pm 38,0$	$47,3 \pm 28,5$
АСТ, Ед/л	$41,4 \pm 31,3$	$36,6 \pm 17,7$
ЩФ, Ед/л	$203,2 \pm 63,0$	$181,6 \pm 69,2$
ГГТП, Ед/л	$44,6 \pm 17,3$	$43,8 \pm 21,3$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,3^*$
НОМА-IR	$2,4 \pm 1,6$	$4,3 \pm 3,0^*$
Холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 1,0$	$6,1 \pm 1,1^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,7$
ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 1,3$	$3,8 \pm 0,7^*$
ТГ, ммоль/л	$2,2 \pm 0,5$	$2,4 \pm 1,7$
Альбумин, г/л	$40,7 \pm 6,5$	$37,2 \pm 4,1^*$
Лейкоциты, $\text{п} \times 10^9\text{/л}$	$6,5 \pm 1,7$	$6,2 \pm 1,4$
Тромбоциты, $\text{п} \times 10^9\text{/л}$	$225,0 \pm 38,2$	$214,7 \pm 37,4^*$
СОЭ, мм/ч	$12,4 \pm 9,4$	$15,5 \pm 6,8^*$
ФНО- α , пг/мл	$5,6 \pm 1,6$	$6,2 \pm 1,7$
ФЦК-18, Ед/л	$189,1 \pm 137,6$	$246,1 \pm 166,4$
NAFLD FS	$-1,574 \pm 0,90$	$0,746 \pm 1,10^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

¹ NAFLD fibrosis score. Online calculator. Available at: <https://nafldscore.com>.

При сравнении клинко-лабораторных показателей у больных НАСГ с ПД и с СД2 достоверно более высокими были показатели цитолиза – АЛТ, АСТ и внутрипеченочного холестаза ЩФ (табл. 3).

Уровень глюкозы у больных с гипергликемией коррелировал с ОТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,30$, $p < 0,05$) и более тесно с ФЦК-18 ($r = 0,65$, $p < 0,05$) и NAFLD FS ($r = 0,69$, $p < 0,05$). НОМА-IR коррелировал с ОТ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), АСТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), ФЦК-18 ($r = 0,61$, $p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем тромбоцитов ($r = -0,35$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных пациентов с НАСГ с гипергликемией по сравнению с таковыми с нормогликемией выявлялся более высокий показатель висцерального ожирения – ОТ. О такой закономерности сообщают и другие авторы, причем некоторые находят прямую связь ОТ у пациентов с ПД с риском в последующем развития манифестного

заболевания [14]. Это объясняется метаболическими эффектами висцеральной жировой ткани, в которой снижается секреция адипокина, ответственного за инсулиночувствительность, и увеличивается синтез провоспалительных цитокинов, нарушающих работу инсулиновых рецепторов [12].

У пациентов с ПД и СД2 достоверно увеличивался уровень холестерина и ЛПНП, а при СД2 – и уровень ТГ по сравнению с пациентами с нормогликемией. Данный факт обусловлен усилением липогенеза при гиперинсулинемии, ухудшением функции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом-гамма, нарушением экскреции ЛПНП в условиях эндоплазматического стресса, снижения синтеза микросомального транспортного белка. Подобные результаты были получены многими исследователями, которые параллельно выявляли при этом и подъем кардиоваскулярных событий у больных ПД и тем более СД2 [15]. Разницы в показателях дислипидемии при ПД и СД2 нами не обнаружено.

● **Таблица 2.** Клинко-лабораторные показатели у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нормогликемией и с сахарным диабетом 2-го типа ($M \pm m$)

● **Table 2.** Clinical and laboratory parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis with normoglycemia and with type 2 diabetes mellitus ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с нормогликемией ($n = 139$)	НАСГ с СД2 ($n = 33$)
ОТ, см	$102,3 \pm 9,3$	$115,8 \pm 15,2^*$
ИМТ, кг/м ²	$31,4 \pm 4,4$	$35,2 \pm 6,0^*$
АЛТ, Ед/л	$50,6 \pm 38,0$	$67,7 \pm 40,9^*$
АСТ, Ед/л	$41,4 \pm 31,3$	$47,3 \pm 23,8$
ЩФ, Ед/л	$203,2 \pm 63,0$	$240,9 \pm 54,6^*$
ГГТП, Ед/л	$44,6 \pm 17,3$	$54,6 \pm 12,8$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,5$	$9,2 \pm 1,9^*$
Индекс НОМА-IR	$2,4 \pm 1,6$	$7,9 \pm 5,8^*$
Холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 1,0$	$6,2 \pm 1,1^*$
ЛПВП	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,5$
ЛПНП	$3,5 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,1$
ТГ	$2,2 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,7^*$
Альбумин, г/л	$40,7 \pm 6,5$	$33,6 \pm 6,9^*$
Лейкоциты	$6,5 \pm 1,7$	$7,0 \pm 2,4$
Тромбоциты, $n \times 10^9$ /л	$225,0 \pm 38,2$	$235,6 \pm 56,0$
СОЭ, мм/ч	$12,4 \pm 9,4$	$17,9 \pm 12,5^*$
ФНО-α, пг/мл	$5,6 \pm 1,6$	$6,1 \pm 1,6$
ФЦК-18, Ед/л	$189,1 \pm 137,6$	$316,2 \pm 273,7^*$
NAFLD FS	$-1,574 \pm 0,90$	$+0,461 \pm 0,317^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Клинко-лабораторные показатели при неалкогольном стеатогепатите с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа ($M \pm m$)

● **Table 3.** Clinical and laboratory parameters in nonalcoholic steatohepatitis with prediabetes and type 2 diabetes mellitus ($M \pm m$)

Показатели	НАСГ с ПД	НАСГ с СД2
ОТ, см	$113,3 \pm 13,8$	$115,8 \pm 15,2$
ИМТ, кг/м ²	$36,7 \pm 4,3$	$35,2 \pm 6,0$
АЛТ, Ед/л	$47,3 \pm 28,5$	$67,7 \pm 40,9^*$
АСТ, Ед/л	$36,6 \pm 17,7$	$47,3 \pm 23,8^*$
ЩФ, Ед/л	$181,6 \pm 69,2$	$240,9 \pm 54,6^*$
ГГТП, Ед/л	$43,8 \pm 21,3$	$54,6 \pm 12,8$
Глюкоза, ммоль/л	$6,6 \pm 0,3$	$9,2 \pm 1,9^*$
Индекс НОМА-IR	$4,3 \pm 3,0$	$7,9 \pm 5,8^*$
Холестерин, ммоль/л	$6,1 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,1$
ЛПВП	$1,4 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,5$
ЛПНП	$3,8 \pm 0,7$	$3,8 \pm 1,1$
ТГ	$2,4 \pm 1,7$	$2,6 \pm 0,7$
Альбумин, г/л	$37,2 \pm 4,1$	$33,6 \pm 6,9^*$
Лейкоциты	$6,2 \pm 1,4$	$7,0 \pm 2,4$
Тромбоциты, $n \times 10^9$ /л	$214,7 \pm 41,2$	$235,6 \pm 56,0$
СОЭ, мм/ч	$15,5 \pm 6,8$	$17,9 \pm 12,5$
ФНО-α, пг/мл	$6,2 \pm 1,7$	$6,1 \pm 1,3$
ФЦК-18, Ед/л	$246,1 \pm 166,4$	$316,2 \pm 273,7$
NAFLD FS	$+0,746 \pm 1,10$	$+0,461 \pm 0,317$

Примечание. * – $p < 0,05$.

У обследованных больных ПД и СД2 выявлялся достоверный рост СОЭ, а при ПД – и ФНО-α по сравнению с пациентами с нормогликемией, что свидетельствовало об активации системного воспалительного процесса. Липотоксические соединения, свободные радикалы активируют функцию ядерного фактора каппа В (NF-κB), усиливается экспрессия генов воспалительных цитокинов в гепатоцитах, адипоцитах. Кроме того, клетки врожденного и адаптивного иммунитета, инфильтрирующие висцеральную жировую ткань и печень, синтезируют факторы воспаления [12, 13]. Об активации воспаления, увеличении уровня ФНО-α, ИЛ-6, факторов клеточной адгезии, СРП, усилении портального воспаления при ПД у больных НАЖБП сообщают многие авторы [16, 17].

Уже при субклиническом заболевании, т. е. при ПД мы выявили достоверный рост NAFLD FS по сравнению с таковым у пациентов с нормогликемией, подтверждающий активацию процессов печеночного фиброгенеза. Такая же зависимость отмечалась и при СД2. Разницы в уровне индекса фиброза при ПД и СД2 нами не обнаружено. Y. Yilmaz et al. (2014) сообщают о росте гистологических признаков фиброза у больных ПД [17]. Большинство исследователей, используя различные биомаркеры фиброза наряду с гистологическим методом, выявляли прогрессирование фиброза у больных НАСГ с развитием СД2 [7, 18]. У пациентов с ПД отмечалось достоверное снижение содержания альбумина, хотя и в пределах референсного уровня, и дальнейшее его уменьшение при СД2. Другие авторы не находили зависимости уровня альбумина от прогрессирующего ухудшения гликемического профиля от ПД к СД2 [19]. Снижение альбуминсинтетической функции печени при НАСГ может объясняться стрессом эндоплазматического ретикула, реакцией несвернутых белков и нарушением формирования их третичной структуры. Достоверное снижение числа тромбоцитов, выявленное нами у пациентов с ПД, по сравнению с пациентами с нормогликемией, вероятно, обусловлено формирующимся фиброзом, капилляризацией синусоидов, повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления и давления в системе воротной вены. У пациентов с СД2, напротив, появлялась тенденция к увеличению тромбоцитов, хотя и в пределах референсных значений, вероятно, связанное с увеличением воспалительного процесса. Полученные результаты согласовывались с данными С. Mertoglu et al. (2017), которые нашли снижение тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения у пациентов ПД [20].

Нами выявлен достоверный рост маркера внутрипеченочного холестаза ЩФ только у больных с манифестным СД2 по сравнению с пациентами как с нормогликемией, так и с ПД. Многие авторы отмечают прогностическую значимость маркеров холестаза в отношении СД2 у пациентов НАЖБП, но патогенетическая и клиническая связи внутрипеченочного холестаза и гликемического статуса требуют дальнейшего детального изучения [21, 22]. Среди обследованных пациентов только при наличии явного СД2 отмечался достоверный рост маркеров повреждения гепатоцитов: увеличивались уровни аминотрансфераз, свидетельствуя о наличии некроза гепатоцитов, и уровень ФЦК-18 – маркера апоптоза гепатоцитов. Влияние гликемического статуса на показатели цитолиза у больных НАЖБП остается спорным: одни авторы находят увеличение АЛТ с ростом гликемии, другие не выявляют такой закономерности [8, 14, 22]. В условиях инсулинорезистентности происходят нарушение нормального клеточного метаболизма, развитие окислительного стресса, повреждение структуры и функции митохондрий, возникновение энергетического дефицита, в результате которого клетка гибнет путем апоптоза, что сопровождается появлением в крови фрагментов цитоскелета клетки, промежуточных микрофиламентов – цитокератина-18 или путем некроза, разрывом клеточных мембран и освобождением в кровь внутриклеточных ферментов – аминотрансфераз. Данные процессы могут носить индивидуальный характер в зависимости от степени клеточного повреждения, активности антиоксидантных систем, используемых маркеров клеточной гибели, поэтому результаты авторов неоднородны. Роль маркера апоптоза гепатоцитов ФЦК-18 в качестве предиктора развития СД2 и оценки тяжести поражения печени при СД2 подтверждают многие авторы [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При НАСГ практически с одинаковой частотой выявлялись ПД – у 18,5% – и СД2 – у 15,6% пациентов. Нарушение гликемического статуса при НАСГ ассоциировалось с достоверным ростом окружности талии, маркеров воспаления, дислипидемии, фиброза, гепатоцитарного некроза, апоптоза, внутрипеченочного холестаза и снижением уровня альбумина. Развитие манифестного СД2 в отличие от субклинического ПД сопровождалось достоверным ростом аминотрансфераз, ЩФ и падением уровня альбумина. 

Поступила / Received 19.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 05.04.2021

Список литературы

1. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
2. 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*

3. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;(6):31–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
4. Лазебник Л.Б., Радченко В.Т., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В. и др. Жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия*. 2017;(3):6–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29290755>.
5. Ming J., Xu S., Gao B., Liu G., Ji Y., Yang F. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Predicts Type 2 Diabetes Mellitus, But Not Prediabetes, in Xi'an,

- CHINA: A Five-Year Cohort Study. *Liver Int.* 2015;35(11):2401–2407. doi: 10.1111/liv.12851.
5. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., Cobbold J.F., Tomlinson J.W. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
 6. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372–382. doi: 10.2337/dc17-1902.
 7. Souto K.P., Meinhardt N.G., Ramos M.J., Ulbrich-Kulczynski J.M., Stein A.T., Damin D.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Different Baseline Glucose Status Undergoing Bariatric Surgery: Analysis of Intraoperative Liver Biopsies and Literature Review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(1):66–73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527.
 8. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
 9. Fan J.G., Li F., Cai X.B., Peng Y.D., Ao Q.H., Gao Y. Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Development of Metabolic Disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(7):1086–1091. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04781.x.
 10. Bae J.C., Rhee E.J., Lee W.Y., Park S.E., Park C.Y., Oh K.W. et al. Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Impaired Fasting Glucose on the Development of Type 2 Diabetes: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2011;34(3):727–729. doi: 10.2337/dc10-1991.
 11. Wilson M.L. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(4):665–677. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
 12. Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А. и др. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. *Биомедицинская химия.* 2018;64(5):444–450. doi: 10.18097/PBMC20186405444.
 13. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672.
 14. Lee J., Cho Y.K., Kang Y.M., Kim H.S., Jung C.H., Kim H.K. et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep.* 2019;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z.
 15. Kabootari M., Hasheminia M., Azizi F., Mirbolouk M., Hadaegh F. Change in Glucose Intolerance Status and Risk of Incident Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12933-020-01017-4.
 16. Hossain I.A., Akter S., Bhuiyan F.R., Shah M.R., Rahman M.K., Ali L. Subclinical Inflammation in Relation to Insulin Resistance in Prediabetic Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Res Notes.* 2016;9:266. doi: 10.1186/s13104-016-2071-x.
 17. Yilmaz Y., Senates E., Yesil A., Ergelen R., Colak Y. Not Only Type 2 Diabetes But Also Prediabetes Is Associated with Portal Inflammation and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):328–331. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.013.
 18. Bian H., Zhu X., Xia M., Yan H., Chang X., Hu X. et al. Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract.* 2020;26(4):444–453. doi: 10.4158/EP-2019-0342.
 19. Grossmann V., Schmitt V.H., Zeller T., Panova-Noeva M., Schulz A., Laubert-Reh D. et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1356–1364. doi: 10.2337/dc14-3008.
 20. Mertoglu C., Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Useful Predictive Markers of Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1 Suppl.):S127–S131. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021.
 21. Chen S.C., Tsai S.P., Zhao J.Y., Jiang W.K., Tsao C.K., Chang L.Y. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):4649. doi: 10.1038/s41598-017-04631-7.
 22. Шиповская А.А., Дуданова О.П. Внутривенный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):69–74. doi: 10.26442/terarkh201890269-74.
 23. Nagpal S.J., Lopez R., Feldstein A.E., Alkhouri N. Serum Cytokeratin-18 Fragment Levels Predict Development of Type 2 Diabetes Mellitus in Adult Patients with NAFLD. *Liver Int.* 2015;35(12):2621. doi: 10.1111/liv.12862.
 24. Chang Y.H., Lin H.C., Hwu D.W., Chang D.M., Lin K.C., Lee Y.J. Elevated Serum Cytokeratin-18 Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):141–147. doi: 10.1177/0004563218796259.

References

1. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. 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, Coloproctology.* 2015;6(3):31–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
3. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Selivyorstov P.V. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinic, Diagnostics, Treatment (Guidelines for the Specialists on Internal Medicine, 2nd Version). *Terapiya = Therapy.* 2017;3(3):6–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29290755>.
4. Ming J., Xu S., Gao B., Liu G., Ji Y., Yang F. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Predicts Type 2 Diabetes Mellitus, But Not Prediabetes, in Xi'an, CHINA: A Five-Year Cohort Study. *Liver Int.* 2015;35(11):2401–2407. doi: 10.1111/liv.12851.
5. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., Cobbold J.F., Tomlinson J.W. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
6. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2018;41(2):372–382. doi: 10.2337/dc17-1902.
7. Souto K.P., Meinhardt N.G., Ramos M.J., Ulbrich-Kulczynski J.M., Stein A.T., Damin D.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Different Baseline Glucose Status Undergoing Bariatric Surgery: Analysis of Intraoperative Liver Biopsies and Literature Review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(1):66–73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527.
8. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
9. Fan J.G., Li F., Cai X.B., Peng Y.D., Ao Q.H., Gao Y. Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Development of Metabolic Disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(7):1086–1091. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04781.x.
10. Bae J.C., Rhee E.J., Lee W.Y., Park S.E., Park C.Y., Oh K.W. et al. Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Impaired Fasting Glucose on the Development of Type 2 Diabetes: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2011;34(3):727–729. doi: 10.2337/dc10-1991.
11. Wilson M.L. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(4):665–677. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
12. Vulf M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Levada E.V., Volkova L.V., Zatolokin P.A. et al. Factors Governing Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Obesity. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry (Moscow) Supplement Series B.* 2018;64(5):444–450. doi: 10.18097/PBMC20186405444.
13. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672.
14. Lee J., Cho Y.K., Kang Y.M., Kim H.S., Jung C.H., Kim H.K. et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep.* 2019;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z.
15. Kabootari M., Hasheminia M., Azizi F., Mirbolouk M., Hadaegh F. Change in Glucose Intolerance Status and Risk of Incident Cardiovascular Disease: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12933-020-01017-4.
16. Hossain I.A., Akter S., Bhuiyan F.R., Shah M.R., Rahman M.K., Ali L. Subclinical Inflammation in Relation to Insulin Resistance in Prediabetic Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Res Notes.* 2016;9:266. doi: 10.1186/s13104-016-2071-x.
17. Yilmaz Y., Senates E., Yesil A., Ergelen R., Colak Y. Not Only Type 2 Diabetes But Also Prediabetes Is Associated with Portal Inflammation and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):328–331. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.013.

18. Bian H., Zhu X., Xia M., Yan H., Chang X., Hu X. et al. Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract.* 2020;26(4):444–453. doi: 10.4158/EP-2019-0342.
19. Grossmann V., Schmitt V.H., Zeller T., Panova-Noeva M., Schulz A., Laubert-Reh D. et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1356–1364. doi: 10.2337/dc14-3008.
20. Mertoglu C., Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Useful Predictive Markers of Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1 Suppl.):S127–S131. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021.
21. Chen S.C., Tsai S.P., Jhao J.Y., Jiang W.K., Tsao C.K., Chang L.Y. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):4649. doi: 10.1038/s41598-017-04631-7.
22. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic Cholestasis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(2):69–74. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890269-74.
23. Nagpal S.J., Lopez R., Feldstein A.E., Alkhouri N. Serum Cytokeratin-18 Fragment Levels Predict Development of Type 2 Diabetes Mellitus in Adult Patients with NAFLD. *Liver Int.* 2015;35(12):2621. doi: 10.1111/liv.12862.
24. Chang Y.H., Lin H.C., Hwu D.W., Chang D.M., Lin K.C., Lee Y.J. Elevated Serum Cytokeratin-18 Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):141–147. doi: 10.1177/0004563218796259.

Информация об авторах:

Шиповская Анастасия Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33; ORCID: 0000-0003-3830-6446; nostrick@inbox.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии – обособленное подразделение Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; ORCID: 0000-0001-7620-7065; irina7m@yandex.ru

Селивёрстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0001-5623-4226; seliverstov-pv@yandex.ru

Марченко Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-2440-7222; marchvn@mail.ru

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63; ORCID: 0000-0002-2964-9167; radchenkovaler@mail.ru

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33; ORCID: 0000-0003-2613-5694; odudanova@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia A. Shipovskaya, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0003-3830-6446; nostrick@inbox.ru

Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0001-7620-7065; irina7m@yandex.ru

Pavel V. Selivyorstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0001-5623-4226; seliverstov-pv@yandex.ru

Valerii N. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Acad. M.V. Chernorutsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-2440-7222; marchvn@mail.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 63, Suворovsky Prospekt, St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-2964-9167; radchenkovaler@mail.ru

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russia; ORCID: 0000-0003-2613-5694; odudanova@gmail.com