

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

С. В. Воробьев, А. А. Иванова, М. А. Рассказова, Д. А. Слюсаренко, Е. Ю. Петровская,
Н. А. Кузьменко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону,
Россия

Цель: обратить внимание клиницистов (терапевтов, эндокринологов, гастроэнтерологов) на проблему сахарного диабета 2 типа, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени, для эффективной медикаментозной терапии, улучшения качества жизни и достижения комплаенса с данной категорией больных. Сахарный диабет 2 типа является нарушением углеводного обмена, обусловленным резистентностью к инсулину, протекающим с относительной инсулиновой недостаточностью либо без неё. Сахарный диабет 2 типа часто сочетается с определенными заболеваниями, одним из которых является неалкогольная жировая болезнь печени. Это накладывает определенные ограничения в терапии сахарного диабета 2 типа, которые необходимо учитывать при ведении таких больных. Понимание индивидуализированных рисков позволяет врачу сохранять настороженность в отношении данных пациентов. Комбинация эффективной медикаментозной терапии и коррекции образа жизни позволяет достичь значительного прогресса в терапии сахарного диабета 2 типа, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени. Это позволяет улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания, а также избежать различных рисков и осложнений, которые могут привести к таким необратимым последствиям, как трансплантация печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, сахароснижающие препараты, желчные кислоты, инкретины, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Воробьев С. В., Иванова А. А., Рассказова М. А., Слюсаренко Д. А., Петровская Е. Ю., Кузьменко Н. А. Клинический случай благоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени у больного с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-107-115.

Контактное лицо: Иванова Алина Андреевна, alya.an.ivanova@gmail.ru

A CLINICAL CASE OF A FAVORABLE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

S. V. Vorobyov, A. A. Ivanova, M. A. Rasskazova, D. A. Slyusarenko, E. Y. Petrovskaya, N. A. Kuzmenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

We want to draw the attention of clinical therapists, endocrinologists and gastroenterologists to the problem of effective drug therapy for diabetes mellitus type 2 combined with non-alcoholic fatty liver disease, which can improve the life quality and achieve compliance with this category of patients. Type 2 diabetes mellitus is a carbohydrate metabolism disorder caused by insulin resistance, which may be accompanied by relative insulin deficiency or not. Type 2 diabetes mellitus is often combined with certain diseases, one of which is non-alcoholic fatty liver disease. This imposes certain limitations in the treatment of type 2 diabetes mellitus, which must be taken into account in order to maintain effective clinical management. Understanding the genetically individualized risks allows the doctor to remain wary of these patients and treat them with the appropriate clinical methods. The combination of effective drug therapy and patient's awareness of the necessity for the lifestyle changes makes it possible to achieve significant improvements in the treatment of type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease. This treatment allows to improve the patient's life quality and prognosis of the disease as well as to avoid various risks and complications that can lead to irreversible consequences such as the need for liver transplantation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, antihyperglycemic drugs, bile acids, incretins, essential phospholipids

For citation: Vorobyov S. V., Ivanova A. A., Rasskazova M. A., Slyusarenko D. A., Petrovskaya E. Y., Kuzmenko N. A. A clinical case of favorable course of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-107-115.

Corresponding author: Alina A. Ivanova, alya.an.ivanova@gmail.ru

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – метаболическое нарушение, вызванное комбинацией двух факторов: недостаточной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Секреция и активность инсулина являются важными процессами для гомеостаза глюкозы, следовательно, дефекты на любом из этапов данных процессов приводят к метаболическому дисбалансу, ответственному за развитие СД2 [1].

Глобальное распространение заболеваний образа жизни – низкая двигательная активность и неправильное питание – привели к широкому распространению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах (без употребления алкоголя более 30 грамм в день у мужчин и 50 грамм у женщин), связанное с инсулинорезистентностью.

При этом необходимо учитывать отсутствие других заболеваний, таких как вирусные гепатиты (HBV, HCV), хронический гепатит, использование гепатотоксичных лекарственных средств, гемохроматоз, болезнь Вильсона и алкоголизм [2]. НАЖБП включает простую жировую инфильтрацию (стеатоз печени) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или стеатонекроз [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частой взаимосвязи между СД2 и НАЖБП, включая одну из ее форм – НАСГ [4]. Сочетание СД2 и НАЖБП усиливает тяжесть метаболических нарушений, а также увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [5,6,3]. Выявление случаев НАЖБП, связанного с СД2 или метаболическим синдромом, рекомендовано Американской диабетической ассоциацией. Тем не менее, ни в одних из последних рекомендаций нет описания рутинных методов диагностики выявления НАЖБП. Наиболее часто НАЖБП диагностируется случайно, при проведении лабораторно-инструментальных методов, направленных на уточнение диагноза иного заболевания. Это приводит к тому, что НАЖБП диагностируется на достаточно поздних стадиях, не имеющих эффективных способов лечения [7,8,9].

Наиболее точными способами диагностики НАЖБП являются гистологические и визуализирующие методы. При биохимическом исследовании крови повышение печёночных ферментов могут оставаться в пределах референсных значений, либо быть незначительно выше [10].

СД2 и НАЖБП имеют общий патофизиологический механизм – инсулинорезистентность. Плюрипатологичность данных заболеваний оказывает влияние на их развитие: НАЖБП часто встречается как сопутствующее заболевание при СД2 и нередко становится предиктором развития СД2. СД2 может усугублять течение НАЖБП, способствуя его прогрессированию до НАСГ, в то время как НАЖБП ухудшает течение СД2 и усиливает риск развития диабетических осложнений [11]. НАЖБП является следствием эктопического накопления жира в печени, что сигнализирует о возможности развития жирового поражения сердечно-сосудистой системы [12]. В 2020 г. был представлен мета-анализ, направленный на изучение метаболических факторов риска развития НАЖБП. В данный мета-анализ было включено двенадцать исследований, где СД2 рассматривался в качестве прогностического фактора возникновения НАЖБП. В исследованиях насчитывалось 22,8 млн человек, наблюдаемых в течение десяти лет.

Было выявлено, что люди с такими заболеваниями, как СД2, артериальная гипертензия, экзогенно-конституциональное ожирение, имеют значительно повышенный риск развития НАЖБП. НАЖБП всё чаще признается в качестве компонента метаболического синдрома. Как правило, пациенты с НАЖБП имеют такие сопутствующие заболевания, как ожирение, инсулинорезистентность и/или СД2, дислипидемию, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию, что в свою очередь является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также НАЖБП часто выявляется у пациентов (более 90%) с тяжёлой формой ожирения, перенёвших бариатрическую операцию [13]. НАЖБП считается мультифакторным заболеванием. Основные этиологические факторы первичной НАЖБП указаны в таблице 1.

Таблица 1

Экзогенные факторы	<ul style="list-style-type: none"> • Потребление в пищу продуктов, содержащих высокое количество ненасыщенных жиров; • Сниженная физическая активность или её отсутствие; • Абдоминальное ожирение.
Гормональные нарушения и дисбаланс цитокинов	<ul style="list-style-type: none"> • Вторичная и первичная инсулинорезистентность; • Гиперинсулемия и гипергликемия; • Пониженный синтез адипонектина при висцеральном ожирении; • Селективная лептинрезистентность; • Повышенный синтез фактора некроза альфа, интерлейкина 6 висцеральной жировой тканью.
Генетические факторы	<ul style="list-style-type: none"> • Генетически индивидуализированный риск развития инсулинорезистентности; • Генетическая регуляция процессов окисления жирных кислот, окислительного равновесия в клетке, транспорта триглицеридов из гепатоцитов; • Гены, экспрессирующие фактор некроза альфа.

С НАЖБП ассоциированы такие заболевания, как экзогенно-конституциональное ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, а также сердечно-сосудистая патология. Соответственно, необходимо тщательно анализировать их общие патогенетические точки для подбора успешной терапии и дальнейшего изучения данных патологий [14].

Для понимания значения желчных кислот в формировании патологических процессов необходимо знать её биохимическую структуру и физиологическую роль.

Желчь – это коллоидная система, которая состоит из органических и неорганических компонентов, а также из воды. Желчные кислоты схожи по своим физико-химическим характеристикам – производные холановой кислоты, которые отличаются друг от друга по количеству и расположению гидроксильных групп. Желчные кислоты являются плоскими амфипатичными молекулами, состоящими из гидрофобной и гидрофильной части. Такими же молекулами являются лецитины желчи и холестерин.

Функции желчных кислот определяются гидрофобными и гидрофильными частями. К гидрофобным относятся такие желчные кислоты, как холевая, литохолевая и деоксихолевая. Они реализуют свою функцию преимущественно в желудочно-кишечном тракте, образуя мицеллы с жирными кислотами, стимулируя секрецию панкреатической липазы, эмульгируя жиры и солюбилизируя липиды в кишечнике. К гидрофильным относятся урсodeзоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты. Они снижают кишечную абсорбцию холестерина, снижают синтез холестерина в печени и сти-

мулируют выработку альфа-интерферона гепатоцитами. Гидрофобные желчные кислоты выполняют противоположную функцию: стимулируют синтез холестерина и снижают выработку альфа-интерферона [15, 16].

Выделяют несколько путей синтеза желчных кислот: классический и альтернативный [17]. Классический путь осуществляется под действием фермента, способного ограничивать скорость метаболизма – холестерин-7 α -гидроксилазы. Данный фермент относится к цитохромам P450 митохондрий и кодируется геном CYP7A1. [18] При классическом пути синтеза образуются печеночные желчные кислоты, такие как холевая и хенодезоксихолевая. Дальнейший синтез холевой кислоты происходит в гепатоцитах печени при участии микросомальной 12 α -гидроксилазы стерола, кодируемой геном CYP8B1. При её отсутствии происходит синтез хенодезоксихолевой кислоты. Она отличается от холевой отсутствием гидроксильной группы. Таким образом, ген CYP8B1 выступает в качестве регулятора соотношения между холевой и хенодезоксихолевой кислотами [19,20,21]. Катализатором альтернативного пути является стерингидроксилаза (стерол-27-гидроксилаза), кодируемая геном CYP27A1. Значение альтернативного пути всё ещё остаётся предметом активного изучения. [22]

Желчные кислоты классифицируются на первичные, вторичные и третичные. Первичными являются те кислоты, которые синтезированы из холестерина в печени.

Первичные кислоты предварительно конъюгируются, прежде чем секретироваться в состав желчи. На данный момент известно пять типов конъюгации: сульфатирова-

ние, глюкуронирование сложного эфира, N-ацетилглюкозаминирование, эфирная конъюгация и N-ациламидирование с глицином или таурином [22,23]. Конъюгация с таурином или глицином осуществляется под действием фермента желчной кислоты и является завершающей стадией синтеза желчных кислот. Конъюгация имеет большое значения для гомеостаза желчных кислот: она увеличивает их растворимость и обеспечивает концентрацию желчных кислот в просвете тонкой кишки, что необходимо для переваривания липидов. При нарушении процессов конъюгации возможно кристаллизирование желчи, что приводит к образованию камней в желчном пузыре.

Вторичными кислотами считаются первичные желчные кислоты, трансформированные в кишечнике под ферментативным действием. Третьими – те, которые подвергаются дальнейшей биотрансформации в печени после реабсорбции из кишечного тракта [24]. Основными компонентами желчи являются холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты, а также их формы конъюгации с глицином и таурином.

Энтерогепатическая циркуляция обеспечивает сохранение и функциональную активность желчных кислот. Цикл энтерогепатической циркуляции происходит от 4 до 10 раз за день и представляет из себя ряд следующих процессов: синтезированные в печени желчные соли секретируются в желчный пузырь или кишечник, транспортируясь по желчным протокам. После приема пищи (в особенности желчегонной) происходит сокращение желчного пузыря и выделение желчи для эмульгирования питательных веществ. Большая часть желчных кислот транспортируется обратно в печень по портальной системе, а оставшаяся выводится с фекалиями [25].

Желчные кислоты активно применяются в терапии множества заболеваний: экзогенно-конституциональное ожирение, НАЖБП и СД2 [26]. Использование урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) является одним из ведущих принципов терапии, что обусловлено физиологическими свойствами УДХК (антиоксидантными и противовоспалительными).

УДХК является эффективным фармакологическим средством, предотвращающим митохондриальную дисфункцию, возникающую при прогрессировании экзогенно-конституционального ожирения, а также используется при лечении широкого спектра патологии гепатобилиарной системы. Регуляторные нарушения метаболизма желчных кислот являются важным маркером, свидетельствующим о развитии НАЖБП [27, 28, 29].

Антиоксидантные свойства УДХК имеют большое клиническое значение, поскольку позволяют эффективно корректировать липидный обмен для лечения атеросклеротической болезни.

В 2021 г. было проведено открытое многоцентровое несравнительное исследование USPEN в учреждениях медико-санитарной помощи [30]. В данное исследование было включено 174 пациента, имеющих НАЖБП, подтвержденных инструментальными диагностическими методами. Пациенты получали УДХК в дозировке 15 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев, после чего ими оценивали следующие лабораторные критерии: уровень ферментов печени, индекс жировой дистрофии печени, толщину комплекса интимамедиа сонных артерий, а также оценивали риск по школе ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease).

Для статистического анализа использовался критерий Уилкоксона, точный критерий Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона и парный t-критерий.

В результате исследования было установлено статистически значимое снижение ИМТ, улучшение липидного профиля, а также прогностическое улучшение риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Вопрос эффективности УДХК в сравнении с другими желчными кислотами остаётся дискуссионным и представляет из себя актуальную проблему для дальнейшего изучения.

В 2014 г. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FLINT, направленное на изучение влияния обетихоловой кислоты на рецептор фарнезоида X при нецирротическом неалкогольном гепатите. Это представляет большой клинический интерес, поскольку обетихоловая кислота является одним из главных активаторов фарнезоидного рецептора X, который способствует улучшению биохимических показателей и гистологической картины от исходной точки.

Всего принимало участие 283 участника, где 141 испытуемый получал обетихоловую кислоту, а 142 – плацебо. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1.

Критериями включения являлись следующие показатели: возраст от 18 лет; гистологические изменения печени, характерные для НАСГ или НАЖБП. Также учитывалась дата выполнения биопсии печени – не позднее, чем за 90 дней до рандомизации участников.

Критериями исключения являлся цирроз печени, различные хронические заболевания печени другой этиологии, значительное потребление алкоголя (> 20 грамм в день для женщин или > 30 грамм в день для мужчин).

Целью исследования являлась оценка эффективности применения обетихоловой кислоты (перорально, 25 мг в сутки) в сравнении с плацебо при нецирротическом неалкогольном стеатогепатите.

Критериями оценки результата являлось улучшение гистологической картины: снижение активности НАЖБП на 2 балла без прогрессирования фиброза от исходного уровня поражения, изменение показателей активности НАЖБП, достижение индивидуальных целей улучшения стеатоза и фиброза, определяющееся, как любое численное уменьшение стадии, изменение концентрации печеночных трансаминаз в сравнении с исходным уровнем, уровень гликемии натощак, антропометрические показатели (вес, ИМТ, соотношение окружности талии и бедер, окружность талии), а также показатели качества жизни участников. Перед контрольной биопсией на 72 неделе исследования проводилась оценка уровня аланинаминотрансферазы для определения изменения активности печеночных ферментов.

При сравнении контрольной и экспериментальной групп можно сделать вывод, что у участников экспериментальной группы улучшились биохимические и гистологические характеристики НАСГ и НАЖБП, включая такие показатели, как стеатоз, гепатоцеллюлярное баллонирование, лобулярное воспаление и фиброз.

Данные результаты основываются на метаболической активности фарнезоидного фактора X, возникающей при его рецепторной активации, – снижение липогенеза в печени за счёт угнетения фактора транскрипции стерол-регуляторного элемента-связывающего белок 1 (SREBP-1c), увеличения белка сиртуина (SIRT1), снижения синтеза желчных кислот за счёт ингибирования трансформации холестерина.

Таким образом, можно сделать вывод, что дальнейшее исследование влияния обетихоловой кислоты является перспективным как для научных исследователей, так и для клиницистов. Данная терапия оказывает положительный эффект на пациентов с СД2, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих НАСГ и НАЖБП [31].

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует эффективность применения УДХК лечения пациента с СД2, сочетанным с НАЖБП.

Клинический случай

В клинику обратился пациент Н., 39 лет. Из анамнеза известно, что с 2012 г. эндокринологом по месту жительства верифицирован диагноз

сахарный диабет 2 типа. Получает пероральную сахароснижающую терапию: Метформин 1000 мг 1 раз в сутки на ночь, перорально внутрь. Динамическое наблюдение в поликлинике по месту жительства осуществляется нерегулярно, самоконтроль уровня гликемии глюкометром пациент осуществляет редко, диетические рекомендации игнорирует.

В 2014 г. пациент отмечает жалобы на чувство тяжести и болезненность в правом подреберье, возникающее после приёма пищи, в связи с чем обращается к гастроэнтерологу. По назначению гастроэнтеролога проводится инструментальное исследование – соноэластография печени, по результатам которой выявлены выраженные склеротические изменения: в правой доле печени в 4-х контрольных точках жёсткость паренхимы составляла 11,9 кПа, что соответствовало степени фиброза F-3, а также биохимическое исследование крови, по результатам которой выявлено следующее: АСТ – 81,2 Ед/л (0-35 Ед/л), АЛТ – 92,7 Ед/л (0-35 Ед/л), ГГТП – 115 Ед/л (0-49 Ед/л), щелочная фосфатаза – 86 Ед/л (40-150 Ед/л), что свидетельствует о выраженном цитолизе гепатоцитов.

На основании данных анамнеза жизни, анамнеза заболевания, описанных жалоб, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациента верифицирован диагноз «Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатогепатит F-3 (11,9 кПа) с выраженной биохимической активностью». В качестве терапии пациенту даны рекомендации по соблюдению гиполипидемической и низкоуглеводной диеты, увеличение двигательной активности с целью снижения массы тела, а также медикаментозная терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) в дозировке 250 мг суточно (2 капсулы 3 раза в сутки) с последующим динамическим контролем биохимических показателей крови.

На фоне проводимой терапии отмечается улучшение биохимических показателей крови через 6 месяцев. При динамическом проведении соноэластография печени установлено, что к 2020 г. удастся добиться значимого снижения фибротических изменений печени. При выполнении контрольной соноэластография печени получены следующие результаты: при проведении соноэластографии паренхимы правой доли печени в 4-х контрольных точках жесткость паренхимы составляет 5,5 кПа, что соответствует степени фиброза F0-F1.

С пациентом удаётся достичь высокого уровня комплаенса, что проявляется в строгом выполнении рекомендаций о гиполипидемической и низкоуглеводной диете, а также необхо-

Таблица 2

Лабораторные данные пациента Н.

Показатели	2014 год	2015 год
АСТ Ед/л	81,2	14
АЛТ Ед/л	92,7	17
АЛТ Ед/л	115	35
Щелочная фосфатаза Ед/л	86	61

димости увеличения двигательной активности. Тем не менее, пациенту не удаётся достигнуть значимого снижения массы тела (4 кг за 5 лет) и достигнуть целевых значений гликемии: показатели глюкозы венозной крови составляют 8–10 ммоль/л, в связи с чем пациент обратился на консультацию к эндокринологу клиники РостГМУ для формирования дальнейшей тактики лечения.

В феврале 2021 г. пациент госпитализирован в круглосуточный стационар эндокринологического отделения клиники РостГМУ с жалобами на неконтролируемый набор веса, нестабильные значения гликемии, астено-вегетативный синдром, полидипсию, поллакиурию, ксеростомию, эректильную дисфункцию.

При выполнении объективного осмотра выявлено: рост – 173 см, вес – 93 кг, ИМТ – 31 кг/м². На нижних конечностях отмечается сухость кожных покровов, наблюдаются множественные расчёсы на голених обеих ног. Тактильная чувствительность значительно снижена, при проведении диагностики диабетической полинейропатии с помощью диагностической школы получен следующий результат – 4 балла, – что свидетельствует о наличии умеренной полинейропатии.

В связи с наличием жалоб на эректильную дисфункцию пациенту проведена диагностика возрастного дефицита тестостерона с помощью шкалы AMS: результат – 47 баллов, что соответствует средней выраженности клинических признаков андрогенодефицита.

При проведении лабораторно-инструментальной диагностики в стационаре получены следующие результаты.

Биохимическое исследование крови: глюкоза – 6,32 ммоль/л, мочевины – 4,2 ммоль/л, креатинин – 66,0 мкмоль/л, АСТ – 35 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л, общий белок – 70 г/л, общий билирубин – 17,1 мкмоль/л, холестерин общий – 3,91 ммоль/л, триглицериды – 1,66 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,06 ммоль/л, ЛПОНП – 0,75 ммоль/л, индекс атерогенности – 2,55, гликированный гемоглобин – 6,6%.

Гликемический профиль натощак – 6,32 ммоль/л, через 2 часа – 8,67 ммоль/л, через 4 часа – 4,94 ммоль/л.

Гормональное исследование: тестостерон общий – 181 нг/дл, ПСА – 1,18 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение, диффузные изменения паренхимы печени, жировой гепатоз, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, паренхимы почек.

На основании жалоб, на основании анамнеза жизни, на основании анамнеза заболевания, на основании полученных данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациенту выставлен клинический диагноз. Основной – «Инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа с неврологическими осложнениями. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%». Осложнения – «диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсорная форма, I стадия». Сопутствующий – «Ожирение I степени алиментарно-конституционального генеза. Возрастной гипогонадизм. Неалкогольная жировая болезнь печени».

Пациенту назначена сахароснижающая терапия: Метформин 1000 мг 2 раза в сутки, перорально внутрь; Дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки. Для компенсации андрогенодефицита пациенту назначен тестостерон в форме геля для наружного применения в дозировке 50 мг в сутки. При выписке пациенту рекомендован динамический контроль общего анализа крови, ПСА, общего тестостерона, глюкозы, гликированного гемоглобина и повторная явка к эндокринологу клиники РостГМУ для оценки результатов лечения.

Через 3 месяца пациент предоставил следующие результаты лабораторных исследований: гликированный гемоглобин – 6,4 %, глюкоза – 5,8 ммоль/л, общий тестостерон – 16,8 нмоль/л, ПСА – 1,05 нг/мл, общий анализ крови – норма.

При выполнении объективного осмотра эндокринологом клиники РостГМУ выявлена положительная динамика в снижении массы тела: вес – 81 кг, рост – 173 см, ИМТ – 27,06 кг/м².

Гастроэнтерологом рекомендовано контрольное проведение соноэластографии печени. По результатам выявлено: при СЭГ парен-

Таблица 3

Лабораторные данные пациента Н.

Показатели	Февраль 2021 г.	Июнь 2021 г.
Глюкоза ммоль/л	6,32	5,8
Мочевина ммоль/л	4,2	4,4
Креатинин мкмоль/л	66	61
АСТ Ед/л	35	35
АЛТ Ед/л	45	41
Общий белок г/л	70	68
Общий билирубин мкмоль/л	17,1	13,0
Общий холестерин ммоль/л	3,91	4,34
Триглицериды ммоль/л	1,66	1,42
ЛПВП ммоль/л	1,1	1,3
ЛПНП ммоль/л	2,06	1,98
ЛПОНП ммоль/л	0,75	0,78
Индекс атерогенности	2,55	
Гликированный гемоглобин %	6,6	6,4
Общий тестостерон нг/дл	181	242
ПСА нг/мл	1,18	1,27
Гематокрит		44

Таблица 4

Инструментальные данные пациента Н.

Год	Соноэластография печени, кПа
2014	11,9
2019	5,5
2021	4,3

химы правой доли печени в 4-х контрольных точках жёсткость паренхимы составляет 4,3 кПа, что соответствует фиброзу F-0.

Пациенту выданы рекомендации по продолжению сахароснижающей терапии в том же объёме, а также продолжение коррекции андрогенодефицита с динамическим контролем биохимических показателей, общего анализа крови, общего тестостерона и ПСА, а также выполнение рекомендаций гастроэнтеролога.

Заключение

Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость мультифакторного подхода к пациентам с СД2, сочетанным с НАЖБП. Установление высокого уровня компла-

енса позволяет достичь значимых результатов в лечении данных заболеваний, поскольку как СД2, так и НАЖБП требуют обязательной модификации образа жизни для существенного улучшения клинического статуса, а также качества жизни.

Применение УДХК оказывает значимый эффект в фармакологической терапии СД2 и НАЖБП, являясь перспективным препаратом на стыке эндокринологии и гастроэнтерологии, оказывая положительное влияние в терапии заболеваний как эндокринной, так гепатобилиарной системы. Мультифакторность подхода к коррекции СД2 должна учитывать возможность возникновения гипогонадизма, развивающегося на фоне экзогенно-конституционального ожирения, нередко предшествующего СД2.

Коррекция дефицита тестостерона целесообразна всем мужчинам с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа не только для улучшения метаболических параметров, нивелирования дисфункции жировой ткани, но и для улучшения функциональной активности печени и уменьшения выраженности неалкогольной жи-

ровой болезни печени, одного из наиболее опасных коморбидных состояний сахарного диабета.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263-8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017;40(3):419-430. DOI: 10.2337/dc16-1787.
5. Han E, Lee YH. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Emerging Burden in Cardiometabolic and Renal Diseases. *Diabetes Metab J*. 2017;41(6):430-437. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.6.430.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
7. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. DOI: 10.1002/hep.27368.
8. Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, Nee LD, Glancy S, Williamson RM, et al. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hepatol*. 2014;60(2):384-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.017.
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
10. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754.
11. Kumari M, Schoiswohl G, Chittraju C, Paar M, Cornaciu I, Rangrez AY, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012;15(5):691-702. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.008.
12. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(4):574-80. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.12.006.
13. Lee M, Kim KJ, Chung TH, Bae J, Lee YH, Lee BW, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, diastolic dysfunction, and impaired myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):1041-1051. DOI: 10.1111/dom.14310.
14. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142(4):711-725.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.
15. Zhang L, Huang X, Meng Z, Dong B, Shiah S, Moore DD, et al. Significance and mechanism of CYP7a1 gene regulation during the acute phase of liver regeneration. *Mol Endocrinol*. 2009;23(2):137-45. DOI: 10.1210/me.2008-0198.
16. McGlone ER, Bloom SR. Bile acids and the metabolic syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(3):326-337. DOI: 10.1177/0004563218817798.
17. Chiang JY. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 2004;40(3):539-51. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.006.
18. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):352-6. DOI: 10.1038/ng.2901.
19. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:137-74. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712.
20. Hofmann AF, Hagey LR, Krasowski MD. Bile salts of vertebrates: structural variation and possible evolutionary significance. *J Lipid Res*. 2010;51(2):226-46. DOI: 10.1194/jlr.R000042.
21. Zhang M, Chiang JY. Transcriptional regulation of the human sterol 12alpha-hydroxylase gene (CYP8B1): roles of hepatocyte nuclear factor 4alpha in mediating bile acid repression. *J Biol Chem*. 2001;276(45):41690-9. DOI: 10.1074/jbc.M105117200.
22. Duane WC, Javitt NB. 27-hydroxycholesterol: production rates in normal human subjects. *J Lipid Res*. 1999;40(7):1194-9. PMID: 10393204.
23. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(16):2461-83. DOI: 10.1007/s00018-008-7568-6.
24. Mooradian A, Negrluj R, Arfuso F, Al-Salami H. The effect of a tertiary bile acid, taurocholic acid, on the morphology and physical characteristics of microencapsulated probucol: potential applications in diabetes: a characterization study. *Drug Deliv Transl Res*. 2015;5(5):511-22. DOI: 10.1007/s13346-015-0248-9. PMID: 26242686.
25. Beglinger C, Hildebrand P, Adler G, Werth B, Luo H, Delco F, et al. Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(12):827-34. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01453.x.

26. Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*. 2019;8(3):253. DOI: 10.3390/cells8030253.
27. Molinaro A, Wahlstrom A, Marschall HU. Role of Bile Acids in Metabolic Control. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29:31–41. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.002.
28. Tomkin GH, Owens D. Obesity diabetes and the role of bile acids in metabolism. *J Transl Int Med.* 2016;4(2):73–80. DOI: 10.1515/jtim-2016-0018.
29. Ståhlberg D, Rudling M, Angelin B, Björkhem I, Forsell P, Nilsson K, et al. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*. 1997;25(6):1447–50. DOI: 10.1002/hep.510250623. PMID: 9185766.
30. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
31. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

Информация об авторах

Воробьев Сергей Владиславович, д. м. н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0001-7884-2433; endocrinrostov@mail.ru.

Иванова Алина Андреевна, ординатор 1 года кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-9802-9810; alya.an.ivanova@gmail.com.

Рассказова Мария Алексеевна, лаборант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5514-9978; mari.rasskazova.94@inbox.ru.

Слюсаренко Дарья Андреевна, лаборант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-5054-8491; dslusarenko1997@gmail.com.

Петровская Екатерина Юрьевна, к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-9466-0135; kate.rostov@mail.ru.

Кузьменко Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0002-2767-4959; natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Information about the authors

Sergey V. Vorobyov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID:0000-0001-7884-2433; endocrinrostov@mail.ru.

Alina A. Ivanova, 1-year resident of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-9802-9810; alya.an.ivanova@gmail.com.

Maria A. Rasskazova, Laboratory assistant at the Department of Endocrinology with a course in Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-5514-9978; mari.rasskazova.94@inbox.ru.

Darya A. Slyusarenko, Laboratory assistant of the Department of Endocrinology with a course in pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-5054-8491; dslusarenko1997@gmail.com.

Ekaterina Yu. Petrovskaya, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-9466-0135; kate.rostov@mail.ru.

Natalia A. Kuzmenko, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID:0000-0002-2767-4959; natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Получено / Received: 08.06.2022

Принято к печати / Accepted: 20.06.2022