

Пирогова И.Ю.<sup>1,2</sup>, Яковлева С.В.<sup>1</sup>, Шанмова И.С.<sup>1</sup>,  
Синицын С.П.<sup>2</sup>

## Факторы, ассоциированные с формированием и прогрессированием стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (оригинальное исследование)

1 — Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет, г.Челябинск, 2 —  
ОООМедицинскийцентр «Лотос», г.Челябинск

Pirogova I. Yu., Yakovlev S., Shaimova I.S., Sinityn S. P.

### New possibilities of diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease

#### Резюме

Цель исследования: выявление факторов, ассоциированных с прогрессированием стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени с последующим построением модели неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза для ранней диагностики умеренного и тяжелого фиброза печени. Материалы и методы. В исследование включено 183 пациента, имеющих стеатоз печени по данным УЗИ печени. Проведено общеклиническое обследование, верификация стадии фиброза и стеатоза печенина аппарате Фиброскан 502 TOUCH с программным обеспечением CAP. Результаты исследования. Методом дискриминантного анализа создан Fibrosteatotest ©, базирующийся на стигмах активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра для диагностики стадии фиброза и стеатоза (диагностическая точность более 80% по сравнению с результатами фибросканирования), позволяющий выявлять пациентов со 2-й и более стадией фиброза и стеатоза печени, нуждающихся в медикаментозной терапии. Выводы: тест Fibrosteatotest © позволяет провести скрининг пациентов для выявления стадий фиброза и стеатоза печени, требующих медикаментозной терапии. **Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз и стеатоз печени

#### Summary

Objective: to create a non-invasive model of diagnosis of fibrosis and liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. Materials and methods. The study included 183 patients with liver steatosis according to liver ultrasound. The General clinical examination, verification of the stage of fibrosis and steatosis of the liver on the device Fibroskan 502 TOUCH with the software of ATS were carried out. Research result. The method of discriminant analysis was used to create Fibrosteatotest based on the stigma of inflammation, insulin resistance, lipid spectrum for the diagnosis of fibrosis and steatosis(diagnostic accuracy of more than 80% compared to the results of fibroskanirovaniya), allowing to identify patients with the 2nd and more stage of fibrosis and steatosis of the liver in need of drug therapy. You water: test Fibrosteatotest allows to carry out screening of patients to identify a hundred-DIV fibrosis and steatosis of the liver, which requires medication .

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis and steatosis, Fi-brosteatotesInformation about authors

#### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет различные клинические формы - от стеатоза печени и стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы-различающиеся по тяжести, спектру осложнений, и прогнозу заболевания. По мере прогрессирования НАЖБП(рост стадии фиброза) возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа(СД-II) параллельно с риском прогрессирования печеночной недостаточности. Сегодня НАЖБП расценивается как печеночный компонент метаболиче-

ского синдрома (МС). Лечение пациентов, страдающих НАЖБП, предусматривает раннюю диагностику и лечение сопутствующих метаболических заболеваний с целью предотвращения прогрессирования печеночной недостаточности и метаболических осложнений [1].

Несомненно, первым шагом в лечении пациентов НАЖБП следует считать модификацию образа жизни. Фармакотерапия должна назначаться пациентам с умеренным и тяжелым фиброзом (>F2). Раннее выявление пациентов НАЖБП, имеющих тяжелый фиброз печени, актуально для клинической практики. Учитывая отсут-

Таблица 1. Общая характеристика группы пациентов(n=183)

Параметр	Абсолютное количество/%
Мужчины	101(55%)
Женщины	82(45%)
Возраст(лет) (Me(25 - 75 P)	44(38-49)
ИМТ кг\кв.м (Me(25 - 75 P)	30(28-34)
Окружность талии, см (Me(25 - 75 P)	97(92-104)
Компоненты метаболического синдрома в 1-й линии родства	112(61%)
Гиподинамия	142(77%)
Прием пищи менее 3 раз в день(отсутствие завтраков)	118(64%)
Сахарный диабет	18(14%)
Нарушение гликемии натощак(НГН)	54(42%)
Гипертоническая болезнь	118(64%)
Дислипидемия	116(63%)
Холеститит(по данным УЗИ)	98(53%)
ЖКБ( по данным УЗИ)	20(11%)
Параметр	Результат(Me(25 - 75 P)
АЛТ, норма до 40 ед\л (Me(25 - 75 P)	69(62-77)
АСТ, норма до 40 ед\л (Me(25 - 75 P)	73(68-79)
ГГТ, норма до 50 ед\л (Me(25 - 75 P)	76(41%)
СРБ, норма до 3 ед (Me(25 - 75 P)	4,6(4,1-5,0)
Гликемия, норма до 6 ммоль\л(Me(25 - 75 P)	6,0(5,6-6,4)
НОМА-индекс, норма до 2,7	3,7(3,4-4,2)
Холестерин, ммоль\л, (Me(25 - 75 P)	6,3(5,8-6,7)
Триглицериды ммоль\л (Me(25 - 75 P)	2,1(1,8-2,4)
ЛПНП, ммоль\л, (Me(25 - 75 P)	3,8 (3,4-4,2)
ЛПВП ммоль\л, (Me(25 - 75 P)	1,2(0,8-1,4)
Коэффициент атерогенности	3,9 (3,5-4,3)
<b>Фибросканирование печени:</b>	
Эластичность –фиброз печени –норма до 5,8 кПа	7,5(7,1-7,9)
Стеатоз печени, норма до 200 dB	310(286-342)

ствии клинических показаний к биопсии печени у данной категории пациентов, требуется разработка и широкое внедрение неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени при НАЖБП как для первичной диагностики, так и для оценки результатов лечения. Лечение также показано пациентам с менее тяжелой стадией фиброза, но с высоким риском его прогрессирования(при СД-II, МС, устойчивым увеличением АЛТ и некровоспалительной реакцией в ткани печени)[2].

**Цель исследования:** изучение маркеров активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра и их вклад в формирование фиброза и стеатоза печени, неинвазивная оценка стадии фиброза и стеатоза на фиброскане(FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP), а также разработка собственного неинвазивного метода диагностики фиброза и стеатоза печени у пациентов НАЖБП в реальной клинической практике для ранней диагностики заболевания, основанного на клинических и лабораторных данных, сравнение с результатами сывороточных тестов оценки фиброза(GUCI, APRI, Fib4,Forns, MDA – выбраны модели, диагностирующие умеренный и тяжелый фиброз).

## Материалы и методы

В исследование включено 183 пациента имеющих ИМТ >25 кг\кв.м, стеатоз печени по данным УЗИ печени. Мужчин 101, женщин 82, средний возраст 44(38-49) лет. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование,

включающее оценку клинических синдромов и качества жизни(опросник SF-36), исключение алкогольного поражения печени по опроснику AUDIT(результат менее 8 баллов), определение показателей липидного спектра, углеводного обмена, инсулинорезистентности, активности воспалительного процесса в печени(уровень АЛТ, АСТ, СРБ) и синдрома холестаза. Кроме того, исключены аутоиммунные, холестатические заболевания печени, лекарственный гепатит и болезнь Вильсона-Коновалова. Полученные при обследовании пациентов данные позволили оценить наличие фиброза печени, используя NAFLD fibrosis score. Оценка стадии фиброза и степени стеатоза проведена на аппарате Фиброскан 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Методика позволяет одновременно неинвазивно определить стадию фиброза и стеатоза в точке проведения исследования. Чувствительность и специфичность метода составляет около 90 %(по сравнению с биопсией печени)[11]. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа IBMSPSSStatistics19.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика группы пациентов приведена в Таблице 1. Пациенты, вошедшие в группу- преимущественно мужчины, среднего возраста, имели избыток массы тела или ожирение – медиана ИМТ составила 30

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа стадии фиброза и стеатоза печени с параметрами активности воспаления, инсулинорезистентности, дислипидемии

Параметры структуры печени при НАЖБП	Показатели, имеющие коэффициент корреляции $r \geq 0,3$
Эластичность печени – фиброз, Кпа	Уровень АСТ, инсулина, ИМТ и его отклонение от нормы, стадия стеатоза печени
Стеатоз печени, дБ	Уровень лейкоцитов, СРБ, холестерина, ЛПВП, коэффициента атерогенности, триглицеридов, ИМТ и его отклонение от нормы

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для диагностики стеатоза печени второй и более стадии у пациентов НАЖБП(Fibrosteatotest ©)

Параметры, определяющие стеатоз печени $\geq 2$ стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Возраст(лет)	0,046
Наличие сахарного диабета	-1,905
Количество эритроцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,948
Уровень прямого билирубина, $\mu\text{моль/л}$	0,134
Уровень альбумина, г/л	1,043
Уровень СРБ, ед	0,148
Уровень креатинина, $\mu\text{моль/л}$	-0,022
Вес(кг)	0,061
(Константа)	-15,612

Таблица 4. Результаты дискриминантного анализа для диагностики фиброза второй и более стадии у пациентов НАЖБП(Fibrosteatotest©)

Параметры, определяющие фиброз печени $\geq 2$ стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Наличие ИБС	-2,400
Уровень АСТ, ед/л	0,026
Уровень общего билирубина, $\mu\text{моль/л}$	-0,210
Уровень прямого билирубина, $\mu\text{моль/л}$	0,316
Уровень общего белка, г/л	-0,105
Уровень креатинина, $\mu\text{моль/л}$	0,016
Уровень гликированного гемоглобина, $\mu\text{моль/л}$	0,329
(Константа)	4,187

кг/кв.м. Две трети пациентов имели компоненты МС в 1-й линии родства, более половины отмечают прием пищи менее 3-х раз в день(отсутствие завтрака, поздний ужин) и гиподинамию. У 60% пациентов наблюдалось нарушение углеводного обмена- СД-2(или НГН). Две трети пациентов имели гипертоническую болезнь, дислипидемию(гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), патологию билиарного тракта( по данным УЗИ - холецистит в 53% и ЖБВ в 11% случаев). Два и более компонентов метаболического синдрома имели две трети пациентов. Фибросканирование печени проведено всем пациентам с диагностической целью, в дальнейшем это определяло лечебную тактику- назначение медикаментозной терапии помимо рекомендаций по модификации образа жизни. Среднее значение эластичности печени составило  $Me=7,5$  кПа, что соответствует 2 стадии фиброза печени. Стадия стеатоза –  $Me=310$  кПа- при этом соответствовала 2-3 стадии.

Учитывая то, что биопсия печени при НАЖБП редко выполняется в широкой клинической практике из-за

отсутствия медицинских показаний, а Фиброскан 502 TOUCH с программным обеспечением CAP остается малодоступным, интересным представляется разработка неинвазивного способа диагностики как фиброза, так и стеатоза печени, основанного на клинических и лабораторных данных, заменяющий фибросканирование печени. Для выяснения значимости изучаемых показателей в формировании фиброза и стеатоза печени, выполнен корреляционный анализ (Таблица 2). Как видно из данных таблицы, стадия фиброза и стеатоза печени при НАЖБП коррелирует со стигмами активности заболевания, инсулинорезистентности, дислипидемии, наличия компонентов метаболического синдрома. Модели диагностики фиброза и стеатоза печени представлены в виде дискриминантного анализа - Таблица 3 и 4. Уравнения дискриминантных функций (Рис. 1 и 2) с высокой степенью чувствительности и специфичности могут диагностировать фиброз и стеатоз печени второй и более стадии(Fibrosteatotest ©), используя результаты стандартных методов исследования, доступных в широкой клинической практике. За

СТАДИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ (S) =  $-15,612 + 0,046 \times \text{возраст(лет)} - 1,905 \times \text{сахарный диабет- наличие-1, отсутствие-0} + 0,48 \times \text{Эритроциты} + 0,134 \times \text{Прямой билирубин(мкмоль/л)} + 1,043 \times \text{альбумин(г/дл)} + 0,148 \times \text{СРБ(ед.)} - 0,022 \times \text{креатинин(мкмоль/л)} + 0,061 \times \text{вес(кг)} - \text{Константа } 15,612$

Нет стеатоза или стеатоз 1 степени  $-1,134$  Стеатоз 2 степени и более

Чувствительность модели Fibrosteatotest ©88%  
 Специфичность модели Fibrosteatotest ©83%  
 Положительная предсказывающая способность 88%  
 Ложноположительный ответ 11%  
 Ложноотрицательный ответ 13%

Рис. 1 Дискриминантное уравнение диагностики стеатоза печени второй и более стадий

СТАДИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ(F) =  $4,187 - 2,4 \times \text{(ИБС-наличие-1, отсутствие-0)} + 0,026 \times \text{АСТ(ед/л)} - 0,21 \times \text{Общий билирубин (мкмоль/л)} + 0,316 \times \text{Прямой билирубин(мкмоль/л)} - 0,105 \times \text{общий белок(г/дл)} + 0,016 \times \text{Креатинин(ммоль/л)} + 0,329 \times \text{гликированный гемоглобин(ммоль/л)} + \text{Константа } 4,187$

Нет фиброза или фиброз 1 степени  $0,074$  Фиброз 2 степени и выше

Чувствительность модели Fibrosteatotest ©70%  
 Специфичность модели Fibrosteatotest ©72%  
 Положительная предсказывающая способность 71%  
 Ложноположительный ответ 29%  
 Ложноотрицательный ответ 27%

Рис. 2 Дискриминантное уравнение диагностики фиброза печени второй и более стадий

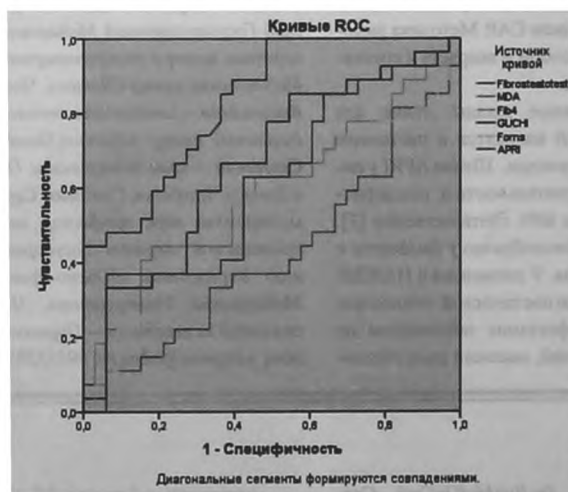


Рис. 3. AUROC-анализ прогностической ценности сыровоточных тестов независимой оценки фиброза у пациентов НАЖБП. Площадь под ROC-кривой: Fibrosteatotest  $0,830 \pm 0,029$ ; GUCI  $0,667 \pm 0,041$ ; APRI  $0,607 \pm 0,043$ ; Fb4  $0,586 \pm 0,044$ ; Forns  $0,570 \pm 0,045$ ; MDA  $0,426 \pm 0,044$

стандарт диагностики стадии фиброза и стеатоза печени взяты результаты фибросканирования печени на аппарате Фиброскан502 с программным обеспечением CAP. Созданный способ неинвазивной диагностики стеатоза печени может, таким образом, с диагностической точностью более 80% заменить диагностику фиброза и стеатоза печени на указанной модели фиброскана. Модель диагностики фиброза Fibrosteatetest<sup>©</sup> отличается меньшей чувствительностью и специфичностью, так как для более точной диагностики фиброза требуются прямые сывороточные маркеры. Применение этих реактивов чаще не доступно, поэтому в целях скрининга стадии заболевания, требующей проведения медикаментозной терапии (2-я и более стадия фиброза и стеатоза печени) может быть применен Fibrosteatetest<sup>©</sup>. Определение стадии фиброза и стеатоза второй и более стадий определяет группу пациентов НАЖБП, которым медикаментозная терапия должна быть проведена в связи с большей вероятностью прогрессирования фиброза.

Для оценки информативности созданной модели проведен сравнительный анализ с GUCI, APRI, Fib4, Forns, MDA. Результаты AUROC-анализа представлены на рис.3. Доступных для сравнительного анализа моделей стеатоза печени не найдено.

## Заключение

Изменения рациона питания и образа жизни (гиподинамия), увеличения потребления углеводов и жиров, алкоголя, привело к широкому распространению НАЖБП. Общепризнано, что ранняя диагностика и лечение могут предотвратить прогрессирование хронического заболевания печени. Фиброз и стеатоз печени 2 стадии и более является показанием к началу медикаментозной терапии. В нашем исследовании мы представили возможность неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени на аппарате ФибросканFibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Методика высокоинформативна, безопасна в любом и возрасте и состоянии больного, но малодоступна.

Широко известные счетные шкалы, такие как GUCI, APRI, Fib4, Forns, MDA находятся в настоящее время на разных стадиях валидации. Шкала APRI у пациентов с НАЖБП имеет чувствительность и специфичность (F3–F4) составляют 75 и 86% соответственно [3]. Использование этой панели целесообразно у пациентов с НАЖП для исключения цирроза. У пациентов с НАЖБП FIB4 обладает небольшой диагностической точностью [4]. Латентное течение, манифестация заболевания на стадии цирроза и его осложнений, высокий риск гепато-

целлюлярной карциномы создает необходимость поиска и создания доступных неинвазивных методов диагностики стадии фиброза и стеатоза печени при НАЖБП и востребовано клинической практикой. Учитывая высокую диагностическую точность диагностики стадии фиброза и стеатоза на фиброскане (более 90%) по сравнению с биопсией печени, оправдано создание математических моделей диагностики фиброза и стеатоза печени, используя его данные как стандарт вместо биопсии печени. Для создания моделей диагностики стеатоза и фиброза по стадиям необходимо большее количество пациентов. Для практики остается актуальным выделить ту группу пациентов, которая нуждается в начале терапии (фиброз и стеатоз более 2 стадии – тест Fibrosteatetest<sup>©</sup> решает эту задачу), так как имеет высокий риск прогрессирования не только заболевания печени, но и реализацию сердечно-сосудистых рисков развития сахарного диабета. Как видно из формулы созданной модели, в прогрессировании заболевания, росте стадии фиброза и стеатоза имеет значение вес пациента, рост стигм инсулинорезистентности, активности воспаления.

Важным моментом в лечении НАЖБП является выявление пациентов, имеющих продвинутые стадии фиброза и стеатоза печени с риском не только печеночной недостаточности, но и метаболических нарушений. Своевременная и качественная терапия НАЖБП у такой категории пациентов с обязательным мониторингом стадии фиброза и стеатоза печени важна для прогноза. Поэтому разработка и применение доступных неинвазивных способов диагностики фиброза и стеатоза печени остается одним из приоритетных направлений в гепатологии. Предложенная модель диагностики Fibrosteatetest<sup>©</sup> является простым и доступным методом для клинициста. ■

*Пирогова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Государственного Образовательного Учреждения «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет», руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Яковлева София Васильевна – заведующая отделением терапии ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Шаимова Ирина Сергеевна – врач-эндокринолог ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Сеницын Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Государственного Образовательного Учреждения «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет», Челябинск. Автор, ответственный за переписку — Пирогова Ирина Юрьевна, e-mail: irina\_pirogova@inbox.ru, 89193395661*

## Литература:

1. И.И.Хан, Цзун-ПингШи, Ан-ЛинМаЮнСюй, Сю-ДонДиниЦзянь-ГаоФан. Рандомизированное, контролируемое исследование применения Бициклала с метфорфином пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с нарушенной гликемией натощак// Clin. DrugInvestig. (2014) 34:1-7
2. М.Ч. Семенистая, Фан Цзяньгао, О.В. Величенко, Е.А.

- Кузнецова, Ч.С. Павлов. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике// Рос журнгастроэнтерол., гепатол., колопроктол 2017; 27(6):63-70
3. Kriger F. C., Daniels C. R., Kidd M., Swart G., Brundyn K., van Rensburg C., Kotze M. *APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. S. Afr. Med. J.* 2011; 7: 477–480.
4. Sumida Y., Yoneda M., Hyogo H., Itoh Y., Ono M., Fujii H., Eguchi Y., Suzuki Y. *Validatio of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 2–9.