

На правах рукописи

**МАРТЕМЬЯНОВА
ЕЛЕНА ГРИГОРЬЕВНА**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, доцент

Попов Артем Анатольевич

Официальные оппоненты

Федоров Андрей Алексеевич доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, заведующий кафедрой физиотерапии, ЛФК и спортивной медицины

Лисовская Татьяна Валентиновна доктор медицинских наук, профессор, Закрытое Акционерное Общество «Центр семейной медицины» г.Екатеринбург, заместитель генерального директора по науке

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» декабря 2012 года в 13.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17; с авторефератом – на сайте ВАК vak.ed.gov.ru и на сайте академии www.usma.ru

Автореферат диссертации разослан «16» ноября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного

Совета Д 208.102.02

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Актуальность проблемы обусловлена тенденцией к увеличению распространенности хронических заболеваний печени в мире и в России (И.Г. Никитин, 2011; A. Goma, 2008; D. Jun, 2011; G. Musso, 2011). Широкое распространение среди трудоспособного населения вирусных заболеваний печени, ожирения и метаболического синдрома (МС) ведет к трансформации паренхимы печени в фиброз продвинутых стадий, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (D. Schuppan, 2008; A. Teufel, 2009; V. Varma, 2010). Своевременная диагностика и лечение заболеваний печени являются важными задачами медицины внутренних болезней, а проблемы неинвазивной диагностики фиброза печени (ФП), лечения и прогноза являются актуальными для врача и пациента (Ч.С. Павлов, 2008; В.Т. Ивашкин, 2010; T. Poynard, 2010).

Социально значимой в последние годы стала проблема увеличения встречаемости МС и ожирения, что имеет экономическое и общемедицинское значение (В.Б. Гриневич, 2010; О.М. Драпкина, 2010; И.Е. Чазова, 2010). Современный подход к ведению пациентов с МС направлен на выявление различных состояний, связанных между собой общностью патогенеза. Так, наряду с сердечнососудистыми заболеваниями, изменениями углеводного и липидного обменов у пациентов с МС диагностируются заболевания печени. Неалкогольная жировая болезнь печени или НАЖБП включает всю совокупность метаболических процессов в печени при наличии инсулинорезистентности (А.В. Зилов, 2005; С.Д. Подымова, 2006; В.В. Цуканов, 2010).

Для заболеваний печени характерна стадийность изменений паренхимы в ходе прогрессии заболевания. Жировая дистрофия трансформируется в стеатогепатит, который, в свою очередь, ведет к развитию ФП с дальнейшим риском формирования цирроза (Y. Murakami, 2011; M. Oh, 2008). Предотвращение развития ФП и его прогрессии является залогом профилактики цирроза, и, как следствие, улучшения прогноза для пациента (H.B. El-Serag, 2007, Y. Feng, 2009). Учитывая современные данные по распространенности хронических диффузных заболеваний печени,

ожирения и МС, в ближайшее время ожидается увеличение заболеваемости фиброзом, циррозом и раком печени (Н.Д. Ющук, 2012).

Актуальность исследования связана с социально-экономической значимостью заболеваний печени и наличием проблем в сфере диагностики и лечения (D. Torres, 2012; V. Varma, 2010). Преодоление сложившейся ситуации возможно через образование врачей и использование в работе специалистов первичного звена оказания медицинской помощи (участковых терапевтов, врачей общей практики) алгоритмов скрининговых обследований пациентов с целью раннего выявления ФП. Создавшаяся ситуация послужила стимулирующим фактором для разработки алгоритма неинвазивной диагностики ФП у пациентов с МС. Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, протокол № 14 от 12.10.2010 г.

Цель исследования: оценить особенности морфофункционального состояния печени и возможности прогнозирования ФП у пациентов с МС.

В связи с намеченной целью были поставлены следующие **задачи**:

1. В одномоментном исследовании оценить частоту МС и различных степеней фиброза, выявленного неинвазивными методами, у амбулаторных пациентов и оценить факторы риска прогрессирования фиброза печени.

2. В проспективном исследовании изучить динамику ФП у пациентов с МС и определить клиническое значение оценки степени ФП как предиктора общих неблагоприятных исходов.

3. Оценить значение приверженности пациентов с МС к терапии и влияние комплаенса на течение ФП.

4. Создать алгоритм неинвазивной диагностики ФП у пациентов с МС.

Научная новизна исследования. В рамках данной работы впервые создана прогностическая математическая модель оценки степени фиброза у пациентов с МС. На основе прогностической модели впервые разработан алгоритм неинвазивной диагностики ФП у пациентов с МС, доказана эффективность использования данного алгоритма при ведении пациентов с ФП и МС в практике врача первичного звена.

Впервые определено клиническое значение диагностики ФП у пациентов с МС и ФП. Оценена частота МС и ФП, выявленного неинвазивными диагностическими тестами, на примере пациентов без клинических признаков заболевания печени, обратившихся в поликлинику на прием терапевта. В ходе исследования выявлены наиболее значимые факторы риска развития фиброза, определено клиническое значение диагностики ФП у пациентов с МС и ФП.

В рамках исследования впервые оценена роль приверженности пациентов с МС к терапии, показано влияние комплаенса на развитие фиброза.

Практическая значимость. В соответствии с результатами исследования разработаны предложения по дополнению основного объема обследования пациентов с МС проведением эластографии. Разработаны принципы ранней неинвазивной диагностики фиброза печени. Показана целесообразность диагностики фиброза и клиническое значение фиброза выраженных стадий у пациентов с МС. В работу Преображенской клиники введен алгоритм скрининговой диагностики фиброза печени у пациентов с МС, сформирован диагностический минимум, что обеспечивает строгий отбор пациентов с МС на обследование и оптимизирует экономическую составляющую.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику терапевтического отделения Преображенской клиники с 2010 года. Алгоритм диагностики фиброза введен во внутренние медико-экономические стандарты учреждения. Результаты исследования используются в лекциях, семинарах и занятиях с практическими врачами.

Подготовлены методические рекомендации для врачей первичного звена (участковых терапевтов и врачей общей практики) на уровне Управления здравоохранения администрации Екатеринбурга.

Материалы исследования используются для преподавания в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами 5 и 6 курсов лечебно-профилактического факультета, при подготовке интернов, на

образовательных семинарах для врачей на кафедре внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с МС и фиброзом печени составляют значительную часть больных, обращающихся на прием врача-терапевта.

2. На развитие фиброза печени при МС влияют различные факторы риска, главным из которых является ожирение.

3. Коррекция массы тела и приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача стабилизирует течение фиброза; фиброз печени выраженных стадий является предиктором общих неблагоприятных исходов.

4. Разработанный алгоритм неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с МС позволяет выделить группу пациентов, угрожаемых на развитие выраженного фиброза, сократить сроки обследования и улучшить мотивацию пациента на дальнейшее сотрудничество с врачом и клиникой.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка источников литературы, который содержит 166 работ, в том числе 61 отечественных и 105 зарубежных авторов. Объем диссертации составляет 129 страниц; диссертация содержит 51 рисунок, 1 блок-схему, 40 таблиц, 5 приложений.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 8 заседании эндоскопической секции Гастроклуба (Екатеринбург, 2012), научно-практической конференции для кардиологов (Екатеринбург, 2011 и 2012 гг.), IV национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2009), XVI гастроэнтерологической неделе (Москва, 2010 г.), II съезде ревматологов Урала (Екатеринбург, 2011), VIII Европейском конгрессе по изучению ожирения (Стамбул, 2011), заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (Екатеринбург, 2012).

Личный вклад автора состоял в разработке дизайна исследования, составлении плана, сборе и анализе медицинской документации, ведении пациентов на протяжении всего исследования. Исследователь самостоятельно проводил эластографию печени, анализировал все полученные медицинские данные, разрабатывал математическую модель и проводил статистическую обработку всех полученных данных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Дизайн работы. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (2008-2009 гг.) в *одномоментное исследование* были включены 398 человек, первично обратившихся на амбулаторный прием терапевта в Преображенскую клинику г. Екатеринбурга. Была изучена частота МС и фиброза печени, описаны факторы риска фиброза, создан алгоритм диагностики фиброза у пациентов с МС. На втором этапе (2009-2012 гг.) было выполнено *проспективное когортное исследование*, в которое было включено 167 человек для последующего наблюдения. Группа 1 (n=80) была сформирована методом генерации случайных чисел из 108 пациентов с МС, участвовавших в 1 этапе исследования. Группа 2 (n=87) – здоровые добровольцы, выразившие желание участвовать в исследовании (контроль). Пациентам было проведено углубленное обследование и оценены результаты терапии; прослежена динамика морфофункционального состояния печени пациентов с МС и группы контроля. Начальный визит соответствовал включению в исследование, промежуточный состоялся через год, завершающий – через 3 года. Исследование проводилось по унифицированному протоколу.

Критерии включения в исследование: пациент старше 18 лет; добровольное информированное согласие, наличие МС (для 1 группы), отсутствие МС и клинико-лабораторных признаков хронического заболевания печени (для 2 группы).

Критерии исключения для 2 этапа: наличие вирусных гепатитов, желчнокаменной болезни, тяжелых соматических и онкозаболеваний, отсутствие информированного согласия.

Методы исследования. У всех пациентов было проведено детальное изучение анамнестических данных, классическое физикальное и антропометрическое исследование; диагностика ожирения, МС и артериальной гипертензии (АГ), а также нарушений углеводного обмена и дислипидемий была проведена согласно Национальным рекомендациям. Для диагностики гипертрофии левого желудочка сердца и гипертонической нефропатии выполнялись электрокардиографическое исследование, эхокардиография, определение уровня креатинина, микроальбуминурии. Пациентам с АГ было выполнено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, АД и дыхания (Кардиотехника, Инкарт, Россия). По результатам мониторирования диагностировали синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Исследование 13 биохимических параметров (общий белок, белковые фракции, глюкоза, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ГГТ, общий холестерин, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, мочевая кислота) и показателей липидного обмена (липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов) проводилось на биохимическом анализаторе Hitachi, Япония. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Тиреотропный гормон (ТТГ) определяли на аппарате VIDAS (анализатор жидкостей флуориметрический, производитель BioMerieux SA, Франция). Ультразвуковое исследование печени было выполнено на аппарате “Sonoline - G60S” (“Siemens”), эластография печени (ЭП) на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция). Диагностика вирусных гепатитов была проведена по критериям ВОЗ. Всем пациентам с их согласия были проведена диагностика ВИЧ инфекции и реакция Вассермана. Вирусологическое исследование проводилось в лаборатории ХЕЛИКС г. Санкт-Петербург методом ИФА и ПЦР-диагностики. Для выявления пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, применялся опросник CAGE. Сумму ответов 2 балла и более трактовали как признак регулярного употребления алкоголя. Для определения приверженности пациентов к лечению использовали опрос.

В сложных диагностических случаях была проведена пункционная биопсия печени с последующим исследованием в гистологической лаборатории

патологоанатомического бюро СОКБ № 1. Всего было выполнено 7 пункционных биопсий (из них 4 у пациентов с МС).

Лечение. При наличии избыточной массы тела пациентам была рекомендована диетотерапия, изменение пищевого поведения и модификация образа жизни, увеличение двигательного режима до 120 минут пешей ходьбы в день. При выявлении атерогенной дислипидемии оценивался общий риск развития сердечнососудистых заболеваний; пациенты получали аторвастатин или симвастатин в дозах 40 и 20 мг/сут. Пациентам, принимающим алкоголь регулярно (более 30 г/сутки для мужчин и 20 г/сутки для женщин), рекомендовалась абстиненция. Все курящие пациенты получали рекомендации по отказу от употребления никотина. Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию в виде монотерапии или комбинированной терапии: антагонист ангиотензина II рецепторов (валсартан), диуретики (гидрохлортиазид), антагонисты кальция (амлодипин), бисопролол. Препараты назначались с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ. При наличии нарушенной тощаковой гликемии, нарушения толерантности к глюкозе в качестве «стартовой» терапии назначался метформин в монотерапии, суточная доза составляла 500-1500 мг/сут. При наличии СД 2 типа назначали метформин в дозе от 500 до 2000 мг в сутки в комбинации с гликлазидом в дозе 30-60 мг/сут. или иДПП 4 вилдаглиптином, суточная доза составляла 50-100 мг. При выявлении холестаза назначались препараты урсодезоксихолевой кислоты 750 мг/сут., при синдроме цитолиза – S-адеметионин 800 мг/сут.

Статистическая обработка была проведена с помощью статистических пакетов «Statistica for Windows 5,0» (Statsoft Inc., USA), NCSS и SPSS, версия 18 (SPSS Inc.). При нормальном распределении данные приведены в виде средних и стандартных отклонений. Различия оценивались с помощью вариационной статистики. При распределении, отличном от нормального, для характеристики групп и различий между ними использовали медианы, 25% и 75% критерии Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса; корреляционный анализ (коэффициент корреляции

Спирмена) и анализ выживаемости (метод Каплан-Мейера), точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Изучение выборки для определения нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическую значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 и, при малой частоте переменных и численности групп менее 100 человек, точного критерия Фишера. С помощью пакета статистической обработки EXCEL 2010 выстраивались ящичковые диаграммы Тьюки, а также производилось вычисление уравнения множественной регрессии.

Консультативная помощь в математической обработке результатов осуществлялась кандидатом технических наук А. А. Лившицем.

Результаты первого этапа работы.

В исследование было включено 398 человек в возрасте от 17 до 73 лет, медиана 39,9 (95% ДИ 38,8 – 40,9). Среди включенных преобладали мужчины (274 чел.; 68,8%), их количество составило 124 человека (31,2%). Превалировали пациенты с избыточной массой тела с доминированием ожирения (таблица 1).

Таблица 1

Антропометрические параметры на момент включения

Характеристика группы	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ кг/м ²	Объем талии (ОТ), см	Возраст, лет
Женщины, n=124	165,4±6,5	71,0±16,1	26,0±5,9	82,0±17,2	39,5±11,1
Мужчины, n=274	176,8±7,1	89,5±15,5	28,6±4,6	99,3±14,5	40,06±10,6

Пациенты были распределены по подгруппам в зависимости от степени фиброза по данным эластографии: 1) F0 – эластичность до 5,8 кПа; 2) F1 – 5,8-7,2 кПа; 3) F2 – 7,3-9,5 кПа; 4) F3 – выраженный ФП (fibrosis advance) – значения эластичности выше 9,6 кПа (рисунок 1).

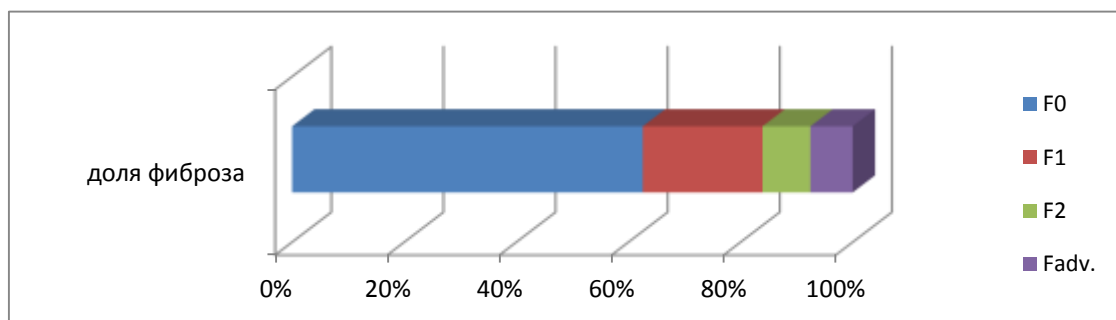


Рис. 1. Частота различных стадий фиброза печени, n=398.

Частота выявления фиброза различных стадий не различалась у мужчин и женщин (таблица 2) и составила в целом 37,44% (149 чел.), мужчин – 26,4% (105 чел.), женщин 11,06% (44 чел.). Фиброз выраженных стадий, F adv., встречался в 7,54% случаев (у 8 женщин и 22 мужчин).

Таблица 2

Таблица 2. Частота выявления фиброза печени среди обследованных пациентов

Параметры	F0, n, %, кПа	F1, n, %, кПа	F2, n, %, кПа	F adv., n, %, кПа
Всего чел. в группе (n=398)	249 (62,56%) 4,62±0,68	85 (21,36%) 6,45±0,42	34 (8,54%) 8,21±0,64	30 (7,54%) 15,87±12,64
Женщин всего (n=124)	80 4,51±0,83	24 6,42±0,35	12 8,24±0,73	8 21,93±21,92
Мужчин всего (n=274)	169 4,67±0,75	61 6,46±0,45	22 8,19±0,61	22 13,67±6,43

Методами вариационного анализа были выделены факторы, значимо влияющие на эластичность печени: мужской пол ($p=0,001$, $t=3,47$), возраст старше 50 лет ($p=0,039$, $t=2,07$), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² ($p=0,012$, $t=2,52$), наличие гепатита любой этиологии ($p=0,01$, $t=2,59$), уровни ГГТ более 40 Ед/л ($p=0,008$, $t=2,68$), общего билирубина более 20 мкмоль/л и прямого билирубина более 5,5 мкмоль/л ($p=0,038$, $t=-2,08$ и $p=0,001$, $t=3,43$, соответственно), повышение холестерина выше 6,0 ммоль/л ($p<0,0001$, $t=4,46$). С увеличением ИМТ возрастала вероятность выявления фиброза. Так, например, мужчины с нормальной массой тела не имели отклонений по данному тесту в 80% случаев (коэффициент корреляции Спирмена $R_s=-0,79$). Мужчины с избыточной массой тела имели нормальные

показатели эластографии лишь в 68,5% случаев ($R_s=-0,31$), а при наличии ожирения нормальные значения эластограммы были получены в 46,77-50% случаев (для ожирения 2 степени $R_s=0,068$, для ожирения 3 степени $R_s=0,486$).

Среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием терапевта, 70,6% имели избыточную массу тела; у 27% пациентов был выявлен МС. У 37,44% пациентов были получены значения эластичности печени, отличные от нормальных. В 7,54% случаев регистрировались показатели эластографии, характерные для ФП 3 и 4 стадий. Выраженность фиброза была прямо пропорциональна стадии ожирения; в группе пациентов с ожирением 3 стадии в 87,5% случаев встречался фиброз печени 2 стадии и выраженный фиброз.

По результатам первого этапа исследования был создан диагностический алгоритм, позволяющий проводить отбор пациентов с МС на неинвазивную инструментальную диагностику фиброза печени.

Результаты проспективного исследования

В основной и контрольной группах было равное количество мужчин (по 55 чел.), средний возраст $42,56 \pm 9,8$ лет; 95% ДИ $39,91 \div 45,21$. В группе контроля средний возраст участников был $38,02 \pm 12,97$ лет (95% ДИ $34,51 \div 41,53$). В контрольную группу было включено 32 женщины, в основную – 25. Средний возраст участниц составил $47,00 \pm 10,03$ (95% ДИ $32,35 \div 39,21$) и $35,78 \pm 9,49$ (95% ДИ $42,85 \div 51,15$) лет. В таблице 3 представлены антропометрические характеристики пациентов на момент 1 визита.

По массе тела, ИМТ и ОТ различия в группах были достоверными. Кроме этого, женщины основной и контрольной групп достоверно различались по возрасту ($47,00 \pm 10,03$ и $35,78 \pm 9,49$, соответственно). В группе пациентов с метаболическим синдромом АГ и АО встречались в 100% случаев. СОАС встречался в 72,5% случаев у пациентов основной группы и лишь в 6,9% случаев в группе контроля. У пациентов контрольной группы не было получено данных за наличие ИБС, ХСН, СД и нарушения толерантности к глюкозе (таблица 4).

Таблица 3

Антропометрические характеристики на момент первого визита

Параметры	Основная группа	Контрольная группа	p
мужчины	n=55	n=55	
Рост, см	175,96±7,05	176,56±7,55	=0,67
Масса тела, кг	107,73±13,48	78,53±9,58	<0,005
ИМТ, кг/м ²	34,79±3,84	25,21±2,96	<0,005
ОТ, см.	117,25±8,4	91,22±11,27	<0,005
Возраст, лет	42,56±9,8	38,02±12,97	=0,04
женщины	n=25	n=32	
Рост, см	164,80±6,15	163,66±6,64	=0,51
Масса тела, кг.	93,08±10,61	60,84±8,21	<0,005
ИМТ, кг/м ²	34,31±3,95	22,78±3,33	<0,005
ОТ, см.	105,08±11,25	73,25±10,25	<0,005
Возраст, лет	47,00±10,03	35,78±9,49	<0,005
Количество участников в группе	n=80	n=87	

Ожирение и МС ассоциировались с присутствием сердечнососудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена (таблица 4).

Таблица 4

Частота сердечнососудистой патологии в основной группе

Патологические состояния	Основная, n=80	Контроль, n=87	P; ОШ; 95%ДИ
Артериальная гипертензия	80 (100%)	2 (2,30)	<0,05
Ишемическая болезнь сердца	5 (6,25%)	нет	<0,05
Нарушение толерантности к глюкозе	6 (7,5%)	нет	<0,05
Сахарный диабет 2 типа	6 (7,5%)	нет	<0,05
Хроническая сердечная недостаточность	2 (2,5%)	нет	<0,05
Инфаркт или инсульт в анамнезе	1 (1,25%)	нет	<0,05
Абдоминальное ожирение	80 (100%)	3 (3,45%)	<0,05
Синдром обструктивного апноэ сна	58 (72,5%)	6 (6,90%)	<0,05; 32,60; 12,8-83,05

На момент включения в исследование были выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: АЛТ (p<0,03), ГГТ (p≤0,03), мочевая кислота, глюкоза, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ (p<0,05). Статистически значимые различия между группами по показателям АСТ, общий и прямой билирубин, ТТГ (p>0,1) выявлены не были. Группы достоверно различались по размерам правой и левой долей печени и показателям эластографии печени (p<0,05).

При анализе данных пациентов основной группы рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Наибольшие значения были получены при последовательном анализе пар переменных эластография Vs масса тела ($R_s=0,23$), ИМТ ($R_s=0,276$), глюкоза ($R_s=0,311$), размеры правой доли печени ($R_s=0,356$), употребление спиртного ($R_s=0,350$), СОАС ($R_s=0,340$), отсутствие регулярной физической нагрузки ($R_s=0,67$) и перенесенного описторхоза ($R_s=0,234$).

В основной группе нормальные показатели эластичности из общего количества $n=80$ имели лишь 26,25% мужчин и 13,75% женщин. В контрольной группе из 87 человек 2,3% женщин и 5,75% мужчин имели характеристики эластичности печени, характерные для начальной стадии ФП (таблица 5).

Таблица 5

Частота ФП по данным эластографии у пациентов с МС

Масса тела/фиброз		F0	F1	F2	F adv.
Ожирение 1 ст. (n=51)	жен (n=19)	9 (47,37%)	5 (26,32%)	3 (15,79 %)	2 (10,53%)
	муж(n=32)	15 (46,88%)	13 (40,63%)	4 (12,5%)	нет
Ожирение 2 ст. (n=21)	жен (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	нет	нет
	муж(n=17)	5 (29,41%)	2 (11,76%)	6 (35,29%)	4 (23,53%)
Ожирение 3 ст. (n=8)	жен (n=2)	1 (50%)	—	1 (50%)	—
	муж (n=6)	—	—	3 (50%)	3 (50 %)

Эластичность печени за 3 года наблюдения увеличилась как в группе мужчин с МС ($p=0,097$, df 54), так и у мужчин контрольной группы ($p=0,003$, df 54). У мужчин основной и контрольной групп наблюдалось статистически значимое увеличение уровня АСТ и ГГТ, билирубина общего и прямого в сравнении с исходными данными, $p<0,05$. Значения глюкозы, ОХС, ЛПВП и АЛТ не различались статистически значимо в сравнении с исходными данными ($p>0,05$). Интересно, что показатели эластичности печени и размеры правой и левой долей печени у мужчин с МС не были статистически значимыми. Идентичная картина наблюдалась у женщин основной группы и группы контроля.

Различия по данным эластографии у женщин основной группы за 3 года наблюдения не были статистически значимыми ($p=0,188$, $df 24$), как и в группе мужчин с МС. На рис. 2 показана динамика эластичности печени в основной группе за 3 года наблюдения.

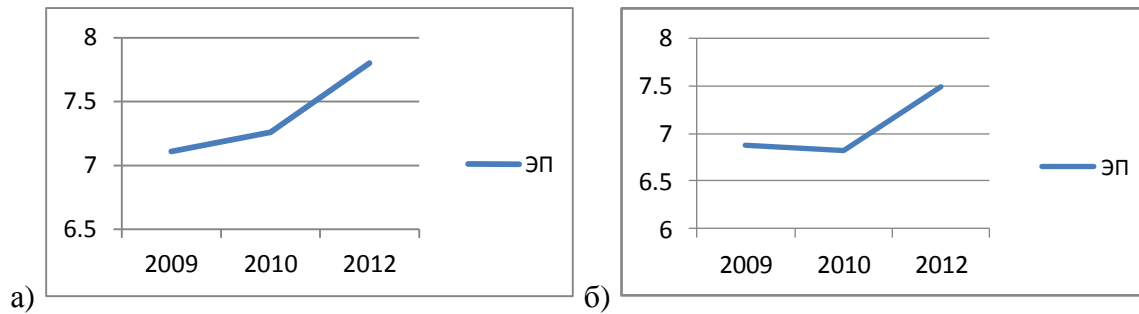


Рисунок 2. Динамика эластичности печени у мужчин (слева, а) и женщин (справа, б) основной группы; непрямая эластометрия, кПа ($p=0,097$ и $p=0,188$).

В среднем, в группе пациентов с МС эластичность печени соответствовала фиброзу 1 стадии по шкале Metavir.

Поскольку лица с МС традиционно относятся к категории пациентов с низкой приверженностью к выполнению врачебных рекомендаций, было изучено влияние комплаенса на динамику фиброза. Обобщенные результаты представлены на рисунке 3 и в таблице 6.

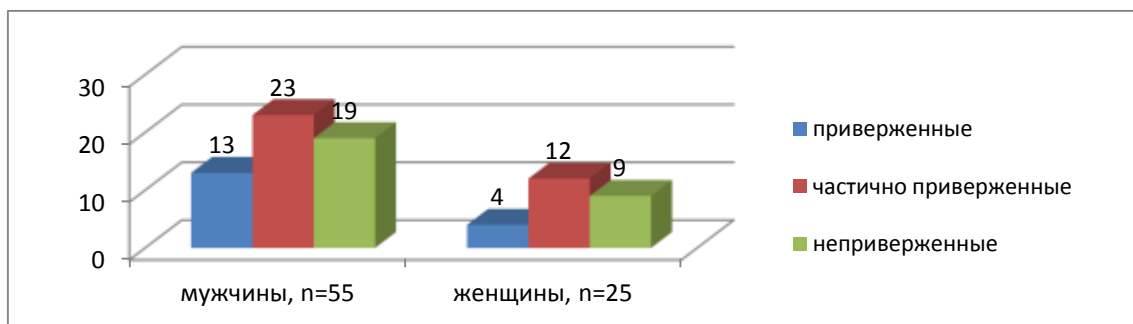


Рисунок 3. Выполнение врачебных рекомендаций пациентами основной группы через 12 мес. от начала исследования.

Приверженность к терапии за 3 года наблюдения

Подгруппы	Исходно	Через год	Через 3 года	Изменение по отношению к исходному
<i>Мужчины, n=55</i>				
приверженные	8	13	22	+14
частично приверженные	35	23	28	-7
неприверженные	12	19	5	-7
<i>Женщины, n=25</i>				
приверженные	4	4	9	+5
частично приверженные	9	12	14	+5
неприверженные	12	9	2	-10

Заметно возросло количество пациентов, согласных на сотрудничество с врачом, причем рост приверженности к терапии за 3 года наблюдения демонстрировали как мужчины (+14 чел.), так и женщины (+5 чел.).

В исследовании оценивалось влияние приверженности на основные антропометрические характеристики. В качестве иллюстрации приведен пример динамики массы тела и эластичности печени за 3 года у мужчин, приверженных к терапии (рис. 4):

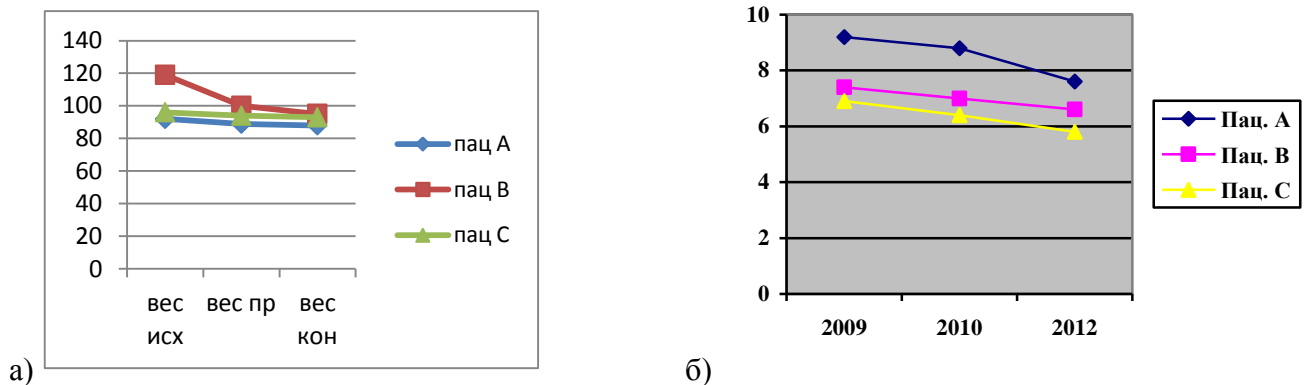


Рис. 4. Пример динамики массы тела (слева, а) и эластичности (справа, б) у 3 пациентов, приверженных к терапии, $p < 0,05$.

Прогностическое значение оценки эластичности печени: составление и проверка математической модели

Методом множественного линейного регрессионного анализа было получено уравнение для прогноза оценки степени фиброза. В уравнение были включены наиболее значимые статистически переменные, позволяющие оценивать

эластичность печени и степень фиброза у пациентов с МС. Уравнение предложено к использованию для прогноза рисков развития фиброза у пациентов с МС.

Уравнение имело вид $Y = m_1 \times X_1 + m_2 \times X_2 + m_3 \times X_3 + m_4 \times X_4 + b$,

где Y – вероятное значение эластичности печени;

X_1 – возраст;

X_2 – ИМТ;

X_3 – уровень АЛТ;

X_4 – уровень ГГТП;

m – коэффициенты, соответствующие каждому значению X ;

b – свободный член уравнения.

После произведения необходимых вычислений были найдены коэффициенты для каждой переменной и получено следующее уравнение:

$Y = 0,085 \times \text{возраст (лет)} + 0,399 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 0,019 \times$
 $\times \text{значение АЛТ (Ед/л)} + 0,003 \times \text{значение ГГТП (Ед/л)} - 11,87.$

Для расчета брались данные пациентов с МС на момент обращения в клинику. Исследователем была проведена оценка статистической значимости модели по критерию Фишера ($F_{\text{факт.}} 7,3987 > F_{\text{табл.}} 3,9635$).

Таблица 7

Рассчитанная принадлежность пациентов с МС к группе с легким (1 ст.), умеренным (2 ст.) и выраженным фиброзом (3 ст.) и группе отсутствия фиброза (0)

Пациент	Возраст	ИМТ	АЛТ	ГГТП	Предсказанные значения ЭП	Реальные значения ЭП
А	41	34,37	14,00	24,29	5,67 (0)	4,4 (0)
Б	38	35,51	66,00	52,00	6,94 (1)	7,7 (2)
В	52	36,45	47,00	34,36	8,09 (2)	7,8 (2)
Г	44	37,04	150,7	37,80	9,68 (3)	9,34 (3)
Д	34	37,87	69,00	88,00	7,71 (1)	6,7 (1)
Е	47	38,58	176,0	166,5	11,36 (3)	18,2 (3)
Ж	42	40,40	73,00	72,91	9,43 (2)	8,1 (2)
З	53	41,52	48,00	98,70	10,41 (3)	8,8 (2)
И	42	44,82	131,0	86,00	12,33 (3)	8,6 (2)
К	28	46,88	60,00	118,0	10,71 (3)	9,9 (3)

Валидизация модели была проведена на группе пациентов с МС, не вошедших в трехлетнее исследование. Методом случайной генерации чисел была сформирована выборка, включающая 10 человек (таблица 7). В 7 случаях из 10 модель позволила правильно определить степень фиброза печени. В 2 случаях вычисленные значения были выше, чем фактические, в 1 случае – ниже.

Клиническое значение прогнозирования и оценки стадии фиброза печени

Пациенты с МС обращались на прием терапевта по поводу АГ и/или повышения «печеночных» трансаминаз. Поскольку избыточная масса тела служит фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний, исследователь проанализировал частоту любых из нижеперечисленных событий (комбинированная конечная точка) у пациентов с МС за 3 года наблюдения. Оценивались следующие события: 1) госпитализация по любой причине; 2) оперативное вмешательство; 3) новые случаи заболевания ИБС, СД, ОНМК, ЖКБ, ОИМ и пр. В группе мужчин с МС (n=55) встречались следующие события (таблица 8):

Таблица 8

Число событий в группе мужчин с МС за 3 года наблюдения

Событие	Количество пациентов	Дебют	Госпитализация	Количество дней в стационаре
ИБС	1	да	нет	–
СД	2	да	нет	–
ЖКБ	1	да	нет	–
ПНМК ¹	1	нет	да	17
Облит. АС ²	1	да	да	12
Пневмония	2	–	да	15; 17
Оперативное вмешательство:				
АКШ	1	–	да	28
Тромбоз вены	1	–	да	15
Артроскопия	2	–	да	3; 3
Грыжесечение	1	–	да	3
ВСЕГО	13	–	7	133

Примечание: 1-проходящее нарушение мозгового кровообращения; 2-облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Наличие событий в группе было сопряжено с фиброзом печени 2 стадии и выше (p=0,032). Площадь под кривой AUROC=0,646; статистическая значимость оценки AUROC p=0,112; 95%ДИ=0,453-0,838. Чувствительность и специфичность составляли 69,2% и 61,9%, соответственно (рис. 5):

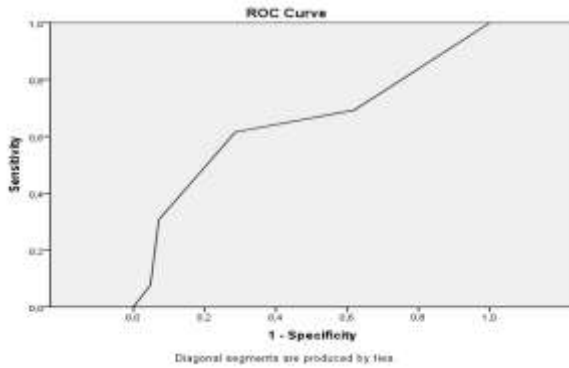


Рис. 5. Площадь под кривой (AUROC), Эластичность, кПа.

У женщин с МС (n=25) встречались следующие события: новые случаи развития СД, ЖКБ, ПНМК, бронхиальной астмы и язвенной болезни. Женщины этой группы также подвергались оперативным вмешательствам (артроскопия, удаление липомы). Всего в группе за 3 года было зафиксировано 7 событий. Данные приведены в таблице 9.

Таблица 9

Число событий в группе женщин с МС за 3 года наблюдения

Событие	Количество пациентов	Дебют	Госпитализация	Количество дней в стационаре
СД	1	да	Нет	–
ЖКБ	1	да	Нет	–
ПНМК	1	да	Да	21
Бронхиальная астма	1	да	Нет	–
Язвенная болезнь	1	да	Нет	–
Оперативное вмешательство:				
Удаление липомы	1	–	Да	3
Артроскопия	1	–	Да	3
ВСЕГО	7	–	3	27

Площадь под кривой AUROC составила 0,964; 95%ДИ 0,945-0,997. Статистическая значимость $p < 0,005$. Чувствительность и специфичность составили 69,2% и 61,9%, соответственно (рисунок 6):

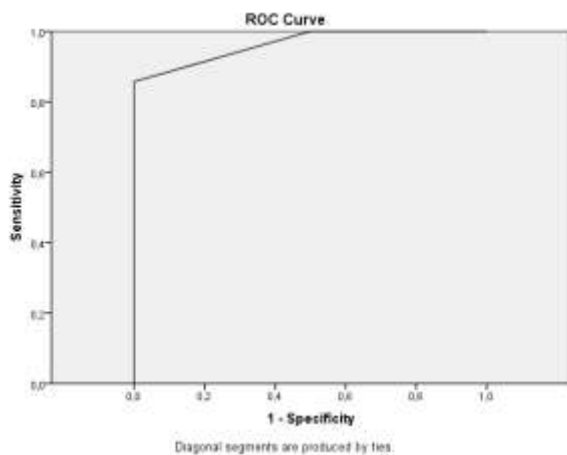


Рис. 6. ROC-кривые для оценки специфичности и чувствительности у женщин.

Посредством ROC-анализа рассчитана площадь под кривой (AUROC) для оценки связи любых событий с приверженностью пациентов к терапии. У женщин статистически значимой была связь между низкой приверженностью и возникновением любых событий (AUROC 0,453, $p=0,027$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,815, $p=0,032$), уровнем АЛТ (AUROC 0,845, $p=0,019$). Приверженность не зависела от возраста (AUROC 0,49, $p=0,946$) и изменения массы тела (AUROC 0,54, $p=0,786$). У мужчин статистически значимой была связь комплаенса и возникновением любых событий (AUROC 0,94, $p<0,001$), наличием ИМТ более 35 кг/м² (AUROC 0,826, $p=0,001$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,622, $p=0,03$). У мужчин основной группы частота развития новых событий составила 23,64% (16,25% от $n=80$). У женщин с МС частота развития событий 28% (8,75% от $n=80$), при этом количество событий в группе пациенток с фиброзом печени было максимальным. В группе женщин с МС без фиброза подобных событий зарегистрировано не было.

Для валидации математической прогностической модели была взята группа пациентов с МС, не являющихся участниками трехлетнего наблюдения ($n=28$). Используя имеющиеся ретроспективные данные обследования, по уравнению была рассчитана предполагаемая степень фиброза. Результаты сравнения рассчитанных и реальных значений эластичности приведены на рисунке 7.

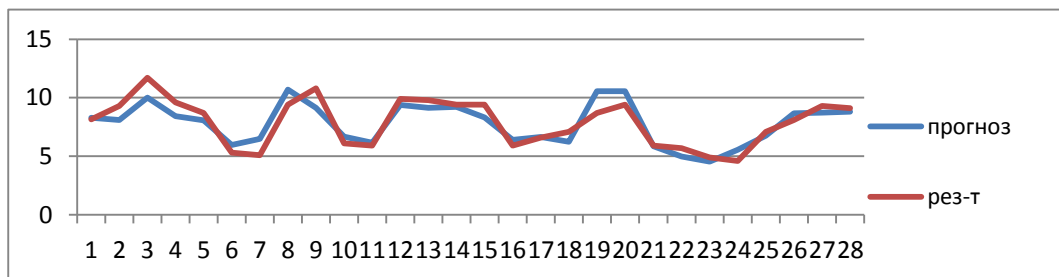


Рис. 7. Соотношение фактического и прогнозируемого значения эластичности печени у пациентов с МС.

Прогностическая значимость уравнения регрессии составила 67,87% ($r=0,885$), что соотносится с приведенными ранее данными. На рисунке 8 представлены кривые чувствительности и специфичности данного теста. Площадь под кривой AUROC составила в среднем 0,7305, чувствительность и специфичность теста были выше для предсказанных значений эластичности, равных F2 (78,8 и 79,23%, соответственно).

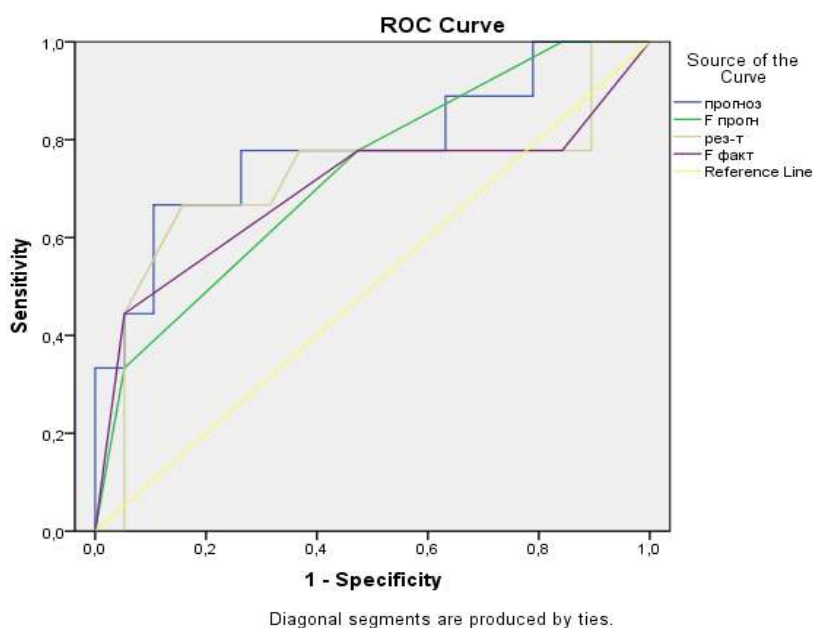


Рис. 8. Чувствительность и специфичность прогнозируемых и реальных значений эластичности у пациентов с МС.

ВЫВОДЫ

1. Метаболический синдром диагностирован у 27% пациентов, первично обратившихся на прием терапевта; фиброз печени выявлен у каждого третьего (37,4%) пациента с МС.

2. Метаболический синдром является независимым фактором риска ФП ($R_s=0,365$, $P<0,005$).

3. Наличие ФП 2 и более градаций ассоциируется с повышенным риском развития сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета и увеличивает количество госпитализаций по любому поводу. У женщин с МС AUROC = 0,964; 95%ДИ 0,945-0,997; $p<0,005$; чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9%, соответственно. У мужчин с МС AUROC = 0,646; $p=0,112$; 95%ДИ =0,453-0,838. Чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9%, соответственно.

4. Приверженность пациентов с МС врачебным рекомендациям сопряжена с замедлением прогрессирования фиброза ($p<0,05$). Недостаточная приверженность не зависела от возраста (AUROC 0,49, $p=0,946$) и изменения массы тела (AUROC 0,54, $p=0,786$). Наличие ФП 2 и более градаций ассоциировалось с повышенным риском развития сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета и увеличением количества госпитализаций по любому поводу. У женщин с МС AUROC = 0,964; 95%ДИ = 0,945-0,997; $p<0,005$; чувствительность и специфичность составили 69,2% и 61,9%, соответственно. У мужчин с МС AUROC = 0,646; $p=0,112$; 95%ДИ=0,453-0,838; чувствительность и специфичность составили 69,2% и 61,9%, соответственно.

5. Алгоритм неинвазивной оценки риска фиброза печени и использование математической прогностической модели дают возможность выявить тех пациентов с метаболическим синдромом, которым необходима дальнейшая инструментальная и лабораторная диагностика фиброза печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неинвазивная оценка морфофункционального состояния печени для выявления фиброза печени должна проводиться всем пациентам с МС.

2. Оценка степени фиброза может быть рассчитана по математической модели и предлагается в качестве скрининга для диагностики фиброза печени у всех пациентов с МС.

3. Результаты, полученные с применением уравнения линейной регрессии для расчета предполагаемой эластичности печени и оценки степени фиброза, могут быть рекомендованы к применению у всех пациентов с МС при недоступности эластографии или иных неинвазивных тестов по техническим, экономическим или иным причинам.

4. Участковым терапевтам и семейным врачам необходимо улучшать мотивацию пациента на сотрудничество и приверженность пациента с МС к терапии и мероприятиям, направленным на коррекцию факторов риска фиброза печени.

5. Апробированные в работе подходы к оценке морфофункционального состояния печени целесообразно использовать как матрицу для разработки перспективных клинико-лабораторных критериев протоколов ведения больных с фиброзом печени, а математическую модель рекомендовать в качестве дополнительного критерия наличия патологического процесса при оценке динамики течения этого заболевания при метаболическом синдроме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Мартемьянова Е.Г.** Оценка факторов риска фиброза печени в практике терапевта / **Е.Г. Мартемьянова, А.А. Попов, А.А. Лившиц** // Уральский медицинский журнал.– 2011.– № 14.– С.167-172.

2. **Мартемьянова Е.Г.** Сравнительная характеристика состояния печени у пациентов с абдоминальным ожирением и с хроническим вирусным гепатитом / **Е.Г. Мартемьянова, А.А. Попов, А.А. Лившиц** // Уральский медицинский журнал.– 2012.– № 1.– С.75-80.

Публикации в других изданиях

1. **Мартемьянова Е.Г.** Сравнительная оценка выраженности фиброза печени у больных метаболическим синдромом и хроническими вирусными гепатитами методом эластографии / **Е.Г. Мартемьянова**, А.А. Попов, Л.Ю. Власенко и др. // Интеграция медицинской науки, практики и образования.– 2010.– С. 153 – 156.

2. **Мартемьянова Е.Г.** Показатели эластичности печени пациентов с метаболическим синдромом в сравнении с пациентами с хроническими вирусными гепатитами / **Е.Г. Мартемьянова**, А.А. Попов, И.А. Чинский и др.// Матер. XVI гастроэнтерологической недели.– Москва,–2010.–С.84.

3. **Мартемьянова Е.Г.** Оценка состояния печени у пациентов с метаболическим синдромом / **Е.Г. Мартемьянова**, А.А. Попов, Л.Ю. Власенко и др. // Вестник 354 окружного военного клинического госпиталя.– 2010.– С. 100-101.

4. **Martemyanova E.G., Popov A.A.** Non-invasive evaluation of liver fibrosis in patients with obesity / **E.G. Martemyanova**, А.А. Popov // Abstracts of the 18th European Congress on Obesity (ECO 2011). Istanbul, Turkey, 2011.–С.–198.

5. **Мартемьянова Е.Г., Попов А.А.** Исследование эластичности печени у пациентов, принимающих лефлуномид / **Е.Г. Мартемьянова**, А.А. Попов // Матер. II съезда ревматологов Урала.–Екатеринбург.– 2011.– С. 74-75.

6. **Мартемьянова Е.Г. Попов А.А.** Клиническое значение оценки морфофункционального состояния печени у пациентов с метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / **Е.Г. Мартемьянова**, **А.А. Попов** // Ежегодная Российская гепатологическая школа.– Москва. – 2011.– Режим доступа : http://www.liver.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=353:2011-05-14-13-24-37&catid=10:-16-&Itemid=5

7. **Мартемьянова Е.Г. Попов А.А.** Эластические параметры печеночной ткани у пациентов с метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / **Е.Г. Мартемьянова**, **А.А. Попов** // Ежегодная Российская гепатологическая школа. – Москва.–2011.– Режим доступа :

http://www.liver.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=353:2011-05-14-13-24-37&catid=10:-16-&Itemid=5

8. **Мартемьянова Е.Г.**, Попов А.А. Клиническое значение приверженности к лечению пациентов с метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / **Е.Г. Мартемьянова**, А.А. Попов // Съезд терапевтов Уральского Федерального округа – Режим доступа : <http://www.ekaterinburg.nc-i.ru/tezis/show/1399.html>. (15.11.2012).

9. Попов А.А., **Мартемьянова Е.Г.** Оценка факторов приверженности к выполнению рекомендаций врача у пациентов метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / Попов А.А., **Мартемьянова Е.Г.**// Съезд терапевтов Уральского Федерального округа – Режим доступа:<http://www.ekaterinburg.nc-i.ru/tezis/show/1399.html>. (15.11.2012).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АО – абдоминальное ожирение

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНОК – всероссийское научное общество кардиологов

ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечнососудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФП – фиброз печени

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЦП – цирроз печени

ЭП – эластография печени

МАРТЕМЬЯНОВА

Елена Григорьевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук