

Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени

И. Г. Бакулин^{1, 2}, Ю. Г. Сандлер¹, Е. В. Винницкая¹, В. А. Кейян¹, С. В. Родионова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: скрининговая оценка стеатоза и фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с применением неинвазивных методов — фиброэластометрии печени (ФЭ) и фибротестов (ФТ); определение диагностической значимости ФЭ и ФТ и факторов, способствующих развитию фиброза печени.

Дизайн: проспективное одноцентровое открытое клиническое исследование.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 67 пациентов в возрасте 30–82 лет с диагнозом СД-2. Проведена статистическая оценка данных с применением ROC-анализа, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа, множественной логистической регрессии.

Результаты. Цирроз печени обнаружен у 11,9% больных по данным каждого исследуемого метода. Достоверность ФТ и ФЭ в отношении определения стадии F4 оценена как очень хорошая (в обоих случаях AUROC = 0,86). При применении и ФТ, и ФЭ в 21,0% случаев выявлена клинически значимая стадия фиброза печени (F2).

Развитию фиброза печени способствуют такие факторы, как мужской пол, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, стеатоз, ожирение, активность некровоспалительного процесса.

Заключение. Наличие СД-2 у больных неалкогольной жировой болезнью печени является фактором риска развития клинически значимого фиброза печени. Пациенты с СД-2 нуждаются в более подробном обследовании и пристальном внимании врачей с точки зрения риска развития и прогрессирования фиброза печени. ФЭ и ФТ показали сопоставимо высокую достоверность в диагностике цирроза печени у больных СД-2.

Ключевые слова: фиброз печени, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неинвазивные методы, фиброэластометрия, фибротесты, AUROC.

Diabetes Mellitus and New Point of View: from Hepatic Steatosis to Fibrosis

I. G. Bakulin^{1, 2}, Yu. G. Sandler¹, E. V. Vinnitskaya¹, V. A. Keiyan¹, S. V. Rodionova¹

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Department of Healthcare

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

Study Objective: To perform a screening evaluation of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by non-invasive methods — liver transient elastography (TE) and fibrotests (FT); and to determine the diagnostic value of TE, FT and factors that promote hepatic fibrosis.

Study Design: This was a prospective single-site open-label clinical study.

Materials and methods: Sixty-seven patients, aged from 30 to 82, with T2DM underwent a thorough examination. Statistic analysis included ROC-analysis, correlation analysis, single-factor ANOVA, and multiple logistic regression.

Study Results: Hepatic cirrhosis was found in 11.9% of the patients by each study method. The accuracy of TE and FT in determining the F4 stage was considered very high (AUROC 0.86 in both cases). Clinically significant hepatic fibrosis (F2) was found in 21% by both TE and FT. Such factors as male gender, elevated levels of alanine aminotransferase, steatosis, obesity, and the activity of necrosis and inflammation contribute to the development of hepatic fibrosis.

Conclusion: In patients with non-alcoholic fatty liver, T2DM is a risk factor for clinically significant hepatic fibrosis. Given the risk of development and progression of hepatic fibrosis, patients with T2DM need a more elaborate examination and a closer medical attention. TE and FT showed a comparably high accuracy in diagnosing hepatic cirrhosis in patients with T2DM.

Keywords: hepatic fibrosis, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver, non-invasive methods, transient elastography, fibrotests, AUROC.

Стеатоз печени считается первым этапом в совокупности патофизиологических состояний неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Им страдает около 30% населения мира и более 75% больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), при этом у 7–12% больных СД-2 диагностируются клинически значимый фиброз и цирроз печени [8, 9, 19]. Центральная роль печени в поддержании углеводного метаболизма определяет механизмы сопря-

женности развития хронических заболеваний печени (ХЗП) при СД-2 и, наоборот, развития СД-2 при некоторых ХЗП. С учетом того что в последующие десятилетия ожидается рост распространенности ожирения и СД-2, НАЖБП становится самой частой причиной ХЗП во всем мире, и эта тенденция будет только ухудшаться. СД-2 является одним из предикторов развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с НАЖБП, а также основным

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный гастроэнтеролог ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., заведующая отделением хронических заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Кейян Виталия Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Родионова Светлана Владимировна — врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Сандлер Юлия Григорьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

фактором риска развития цирроза печени на поздних стадиях заболевания [25, 29].

В настоящее время НАЖБП более не воспринимается в качестве заурядного и относительно доброкачественного состояния. Научные изыскания последних десятилетий показали, что это заболевание может прогрессировать от неалкогольного стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Пациенты с циррозом печени в исходе НАЖБП подвергаются значительному риску развития ГЦК (2,6% случаев в год) [2, 29]. СД-2 также ассоциируется с увеличением риска развития ГЦК в 2,9 раза [26].

Скрининг на НАЖБП у пациентов с СД-2 обычно включает в себя проведение стандартных функциональных печеночных проб. Ранее повышение уровня аминотрансфераз рассматривалось как индикатор повреждения гепатоцитов. Однако некоторые детальные исследования выявили, что функциональные печеночные тесты имеют слабую чувствительность в отношении дифференциации больных простым стеатозом и НАЖБП с нормальным уровнем печеночных ферментов [5, 8]. Кроме того, известно, что НАЖБП может прогрессировать до фиброза без значительного повышения уровней печеночных ферментов [4, 12]. Поэтому, вероятно, многие случаи НАЖБП у лиц с СД-2 не определяются и прогрессирование заболевания печени часто не получает должной оценки.

В широкой клинической практике среди визуализирующих методик наиболее часто применяется УЗИ в силу его доступности, низкой стоимости, неинвазивности. Однако результаты значительного числа исследований, подтвержденные гистологическим анализом, указывают на недостаточную чувствительность и низкую специфичность УЗИ при легкой степени стеатоза, а также на то, что с его помощью невозможно дать количественную оценку выраженности стеатоза и определить стадию фиброза [14, 23, 27].

Прогностические индексы активности НАЖБП: fatty liver index, fatty liver score, BARD (BMI, AST/ALT ratio (AAR), type 2 diabetes mellitus) score — к применению в рутинной клинической практике не рекомендованы [7, 16]. Новые методы магнитно-резонансного исследования, такие как магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная эластография, имеют достаточно высокую точность, однако их применение в клинической практике пока ограничивается научными центрами.

По-прежнему единственным точным и доступным методом диагностики НАЖБП остается пункционная биопсия печени (ПБП), которая позволяет определить индекс активности НАЖБП с учетом индекса стеатоза по системе, предложенной E. M. Brunt и соавт., индекс гистологической активности и стадию фиброза печени по шкале MetaVir [10, 15]. Однако группа американских исследователей провела опрос среди гастроэнтерологов и гепатологов США, который показал, что, хотя ПБП остается «золотым стандартом» для установления диагноза, она выполняется менее чем в 25% случаев [19, 22]. Распространенность НАЖБП и СД-2, ошибки выборки при проведении ПБП в силу гетерогенности процесса, инвазивность процедуры и ее потенциальные осложнения, низкая комплаентность пациентов, отсутствие возможности оценивать прогрессивное или регрессивное развитие заболевания в динамике обуславливают невозможность повсеместного применения ПБП.

В последние годы в клинической практике наблюдается повышенный интерес к неинвазивным методам диагностики стеатоза и фиброза печени. При сравнении диагности-

ческой точности различных тестов применяется рабочая характеристика распределения данных (ROC-кривая), которая является графическим представлением компромисса между ложноотрицательным и ложноположительным результатами, с вычислением площади под ROC-кривой (AUROC). Диагностический тест считается идеальным, когда он имеет AUROC, равную 1 [11].

Фиброэластометрия (ФЭ) печени базируется на физическом методе и соотносится с истинными внутренними физическими показателями паренхимы печени — определяет эластичность печени, которая коррелирует со стадией фиброза при ХЗП, в том числе НАЖБП. Преимущества и недостатки ФЭ представлены достаточно широко [6, 17, 18]. Диагностическая эффективность метода была изучена, в частности, в клиническом исследовании с участием 246 пациентов, имевших диагноз НАЖБП, подтвержденный данными ПБП: AUROC показала высокие значения ФЭ для обнаружения стадий фиброза \geq F2 (0,84), \geq F3 (0,93) и F4 (0,95) [28].

Современным подходом к диагностике стеатоза и фиброза печени является недавно разработанный неинвазивный метод оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) (англ. controlled attenuation parameter). КПЗУ базируется на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации (англ. vibration-controlled transient elastography), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция). Он зарекомендовал себя как быстрый и простой метод, позволяющий определять и степень стеатоза, и стадию фиброза печени. Факторы, которые могут влиять на значения КПЗУ, в настоящее время точно не известны по причине пока еще небольшой выборки в исследованиях [1].

Фибротесты (ФТ) относятся к биологическим методам, в них используется несколько неспецифичных для печени серологических и клинических параметров, ассоциирующихся с различными стадиями фиброза печени. Коммерческая панель биохимических маркеров фиброза ФиброМакс имеет хорошую межлабораторную воспроизводимость и потенциальную повсеместную доступность [21]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что ФТ могут быть полезными для скрининга на клинически значимый фиброз у пациентов с СД-2 старше 46 лет [20, 24]. У больных НАЖБП по данным ФТ можно диагностировать фиброз с AUROC 0,75–0,86 для F2–4 и 0,81–0,92 для F3–4 [13].

Согласно практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. European Association for the Study of the Liver) 2015 г. ФЭ может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (*уровень доказательности — A1*), высокодостоверна при вирусных гепатитах (A1), чуть менее достоверна при НАЖБП и других ХЗП (A1) и обладает большей эффективностью при обнаружении цирроза печени, чем стадий фиброза (A1). Алгоритм с сочетанием ФЭ и ФТ представляется наиболее привлекательным и достоверным (A2). Для пациентов с НАЖБП данная стратегия требует дополнительной доказательной базы (A1). Рекомендуется проведение скрининга на фиброз печени всем пациентам с НАЖБП, особенно при СД-2, когда риск фиброза повышен (A1) [11].

Цель исследования: скрининговая оценка стеатоза и фиброза печени у пациентов с СД-2 с применением неинвазивных методов ФЭ и ФТ; определение диагностической значимости ФЭ и ФТ и факторов, способствующих развитию фиброза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по скрининговой оценке фиброза печени у пациентов с СД-2 с анализом возможных факторов риска его прогрессирования и развития клинически значимых стадий фиброза (F2 и выше) проводилось в Московском клиническом научно-практическом центре Департамента здравоохранения г. Москвы.

За период 2015–2016 гг. комплексно обследованы 67 пациентов (37,3% составляли мужчины и 62,7% — женщины) в возрасте от 30 до 82 лет. Все пациенты находились на лечении в эндокринологическом отделении с диагнозом СД-2. В исследование не включались больные, которые имели положительные маркеры HBsAg и/или anti-HCV.

Помимо рутинных методов всем пациентам проводили скрининг фиброза печени с помощью непрямой ультразвуковой ФЭ печени на аппарате FibroScan, а также выполняли исследование сывороточных маркеров с помощью ФТ панели ФиброМакс (BioPredictive, Франция).

Стадии фиброза на аппарате FibroScan определяли в соответствии с рекомендациями производителя: при эластичности 7,3 кПа по данным ФЭ устанавливали 2-ю стадию фиброза по шкале MetaVir (F2 и выше), а при 12,5 кПа и более — 4-ю стадию (цирроз печени).

Панель ФиброМакс включает в себя пять расчетных алгоритмов: ФиброТест (определение стадии фиброза), АктиТест (определение активности некровоспалительного процесса в печени), СтеатоТест (определение наличия и степени стеатоза печени), НэшТест (определение неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, сахарным диабетом) и ЭшТест (определение алкогольного стеатогепатита у злоупотребляющих алкоголем). В алгоритмах используются показатели сыворотки крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, триглицериды,

общий холестерин, общий билирубин, ГГТП, α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин), а также сведения о поле, возрасте, ИМТ [3, 23]. Биохимические показатели определяли на анализаторе Olympus AU 400 (Ирландия) с помощью реактивов Architect с8000 (Abbott, США).

Оценивали применимость и диагностическую эффективность ФЭ и ФТ без использования «золотого стандарта» (ПБП). Диагностическую значимость этих методов определяли путем построения характеристических кривых (ROC-анализ), достоверность взаимосвязи оценивали по AUROC: значения от 0,9 до 1,0 указывали на отличную достоверность; от 0,8 до 0,9 — на очень хорошую; от 0,7 до 0,8 — на хорошую; ниже 0,7 — на удовлетворительную, а ниже 0,6 — на неудовлетворительную.

Рассчитывали чувствительность и специфичность ФТ и ФЭ для определения стадии фиброза. Проводили корреляционный анализ с помощью множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ влияния различных факторов на прогноз развития фиброза печени. Наличие F0–1 расценивали как отсутствие фиброза, а F2–4 — как клинически значимые стадии фиброза; при F4 констатировали цирроз печени, при F0–3 — отсутствие цирроза.

Статистический анализ выполнен с помощью модулей для математических вычислений и анализа данных SciPy: Open Source Scientific Tools for Python (0.16.1), Scikit-learn: Machine Learning in Python (0.17.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов в зависимости от пола, возраста, ИМТ, уровней АЛТ, АСТ, глюкозы, холестерина, триглицеридов и других биохимических показателей, стадии фиброза представлена в *таблице 1*. Пациенты старше

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Параметры	Все обследованные	Стадии фиброза (ФиброМакс)			Стадии фиброза (фиброэластометрия)		
		F0–1	F2–4	P	F0–1	F2–4	P
Количество пациентов, n (%)	67 (100,0)	44/67 (65,7)	23/67 (34,3)	–	38/67 (56,7)	29/67 (43,3)	–
В том числе:							
• мужчин	25 (37,3)	13 (29,5)	12 (52,2)	0,071	10 (26,3)	15 (51,7)	0,033
• женщин	42 (62,7)	31 (70,5)	11 (47,8)	0,052	28 (73,7)	14 (48,3)	0,045
Возраст, лет	56,8 ± 13,0	56,8 ± 13,8	56,7 ± 11,7	0,988	56,8 ± 14,0	56,7 ± 11,8	0,962
Рост, м	1,68 ± 0,11	1,67 ± 0,10	1,71 ± 0,10	0,109	1,66 ± 0,10	1,71 ± 0,10	0,081
Вес, кг	92,2 ± 17,1	89,1 ± 15,7	98,2 ± 18,4	0,036	86,3 ± 14,3	99,9 ± 17,6	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	32,7 ± 5,8	32,5 ± 6,0	33,3 ± 5,4	0,583	31,3 ± 5,5	34,6 ± 5,6	0,018
Гаптоглобин, г/л	1,85 ± 2,13	1,66 ± 0,62	2,21 ± 3,55	0,311	1,53 ± 0,62	2,27 ± 3,13	0,158
Альфа-2-макроглобулин, г/л	2,05 ± 0,74	1,76 ± 0,48	2,61 ± 0,84	< 0,001	1,87 ± 0,48	2,28 ± 0,94	0,025
Аполипопротеин А1, г/л	1,45 ± 0,26	1,50 ± 0,26	1,36 ± 0,24	0,042	1,47 ± 0,24	1,42 ± 0,28	0,473
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 ± 8,0	11,7 ± 6,4	17,6 ± 9,3	0,003	12,8 ± 6,8	15,0 ± 9,3	0,262
АЛТ, МЕ/л	49,2 ± 58,0	37,6 ± 25,7	71,4 ± 89,6	0,023	33,8 ± 16,1	69,3 ± 82,8	0,012
АСТ, МЕ/л	35,1 ± 33,6	26,5 ± 12,9	51,5 ± 51,3	0,003	24,9 ± 8,1	48,5 ± 47,4	0,004
ГГТП, МЕ/л	65,1 ± 68,8	50,0 ± 61,3	93,8 ± 74,4	0,012	42,9 ± 26,7	94,1 ± 93,1	0,002
Глюкоза, ммоль/л	9,9 ± 8,4	11,0 ± 10,7	8,0 ± 2,5	0,175	11,2 ± 11,0	8,3 ± 2,1	0,167
Холестерин, ммоль/л	5,54 ± 1,15	5,58 ± 1,07	5,46 ± 1,30	0,687	5,57 ± 1,25	5,51 ± 1,01	0,831
Триглицериды, ммоль/л	2,20 ± 1,22	2,11 ± 1,18	2,38 ± 1,29	0,378	1,97 ± 1,23	2,50 ± 1,14	0,075

Примечания.

1. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза.
2. Данные представлены в формате: среднее значение ± стандартное отклонение.

**Частота выявления разных стадий фиброза печени
в зависимости от применяемого неинвазивного метода оценки фиброза**

Число пациентов, n	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс*)										Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)									
	F0		F1		F2		F3		F4		F0		F1		F2		F3		F4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
67	22	32,8	22	32,8	14	21,0	1	1,5	8	11,9	30	44,8	8	11,9	14	21,0	7	10,4	8	11,9

* ФиброТест панели ФиброМакс.

50 лет составили 73,1% (n = 49); больные с ожирением — 71,6% (n = 48), при этом ожирение 1-й степени диагностировалось у 54,2% пациентов, 2-й — у 29,2%, 3-й и выше — у 16,6%. Пациенты, не имевшие стеатоза печени (S0), составили 4,5% (n = 3) (стеатоз печени определялся с помощью СтеатоТеста панели ФиброМакс).

Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики фиброза печени

У пациентов с СД-2 по данным каждого неинвазивного метода — ФТ и ФЭ — цирроз печени выявлен в 11,9% случаев (табл. 2). Фиброз на стадиях F0–1 (отсутствие или минимальная выраженность) определен у 44 человек (65,7%) по данным ФТ и у 38 человек (56,7%) по результатам ФЭ (см. табл. 1).

Оценка частоты встречаемости фиброза печени у пациентов с СД-2 в зависимости от возраста показала, что у лиц до 50 лет (n = 18; 26,9% от числа обследованных) фиброз был диагностирован по данным ФТ только в 22,2% случа-

ев, а по данным ФЭ — в 38,9%. У пациентов старше 50 лет (n = 49; 73,1%) ФП выявлен в 38,8% случаев с помощью ФТ и в 44,9% — при проведении ФЭ (табл. 3).

У пациентов без ожирения (n = 19, 28,4% от числа обследованных) значимый фиброз выявлен в 26,3% случаев по данным и ФТ, и ФЭ, а при наличии ожирения (n = 48, 71,6%) — в 37,5% случаев по данным ФТ и в 50,0% — по результатам ФЭ (табл. 4). Тот факт, что в случае отсутствия ожирения данные обоих методов совпали, а при наличии ожирения по данным ФЭ пациентов со значимым фиброзом оказалось значительно больше, чем по данным ФТ, косвенно свидетельствует о возможном влиянии ожирения на точность определения стадии фиброза при проведении ФЭ.

Таким образом, у пациентов с СД-2 цирроз печени выявлен в 11,9% случаев по данным и ФТ, и ФЭ; при использовании каждого метода у 1/5 больных СД-2 определена уже клинически значимая стадия фиброза — F2. При оценке частоты встречаемости выраженных стадий фиброза

обнаружена прямая корреляция с возрастом пациента и наличием ожирения.

Оценка достоверности фиброэластометрии и фибротестов с помощью ROC-анализа

С применением построения характеристических кривых (ROC-анализ) была проведена оценка диагностической значимости ФТ и ФЭ, и по AUROC определена достоверность взаимосвязи. Коэффициент корреляции стадий фиброза по ФТ и ФЭ составил 0,54589 ($p = 1,7728206$), что расценивается как средняя корреляция.

В общей когорте пациентов стадии F0–1 диагностированы в 65,7% случаев с помощью ФТ и в 56,7% случаев при проведении ФЭ, а стадии F2–4 — в 34,3% и 43,3% наблюдений соответственно.

Кроме того, мы определили долю совпадений стадий фиброза по ФТ и ФЭ. Доля совпадений при определении минимальных стадий фиброза (F0–1) составила 0,55. В случае значимых стадий, фиброза F2 и F3, доля совпадений составила 0,29. В отношении определения цирроза печени, несмотря на тот факт, что он выявлен в 11,9% случаев обоими методами, доля совпадений составила 0,90.

При оценке качества ФЭ (эталон — ФТ) AUROC составила 0,79, т. е. достоверность метода хорошая. Точность

ФЭ — 0,7015, чувствительность — 0,696, специфичность — 0,7045. Значения AUROC для F0, F1, F2, F3 и F4 равны 0,54, 0,44, 0,55, 0,96 и 0,86 соответственно, что указывает на отличную и очень хорошую достоверность ФЭ для стадий F3 и F4 и на ее неудовлетворительную достоверность для стадий F0–1 и F2.

При оценке качества ФТ (эталон — ФЭ) AUROC составила 0,70, т. е. данный метод также имеет хорошую достоверность. Точность ФТ аналогична таковой у ФЭ — 0,7015, чувствительность чуть ниже (0,5517), а специфичность — выше (0,8158). Значения AUROC для F0, F1, F2, F3 и F4 равны 0,53, 0,38, 0,56, 0,57 и 0,86 соответственно, на основании чего можно заключить, что достоверность ФТ является очень хорошей для стадии F4, но неудовлетворительной для стадий F0–1 и F2–3.

Таким образом, неинвазивные методы ФТ и ФЭ обладают очень хорошей достоверностью и точностью при определении фиброза стадии F4 по шкале MetaVir у больных СД-2.

Оценка стеатоза печени по данным фибротестов

В таблице 5 представлены данные по стеатозу печени, которые демонстрируют, что большинство (95,6%) пациентов с СД-2 имели стеатоз печени и только в 4,4% случаев

Таблица 3

Наличие фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным ФиброТеста панели ФиброМакс и фиброэластометрии в зависимости от возраста

Возраст	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс)				Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)			
	F0–1		F2–4		F0–1		F2–4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 50 лет (n = 18)	14	77,8	4	22,2	11	61,1	7	38,9
50 лет и более (n = 49)	30	61,2	19	38,8	27	55,1	22	44,9

Таблица 4

Наличие фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным ФиброТеста панели ФиброМакс и фиброэластометрии в зависимости от индекса массы тела

Индекс массы тела	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс)				Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)			
	F0–1		F2–4		F0–1		F2–4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 30 кг/м ² (n = 19)	14	73,7	5	26,3	14	73,7	5	26,3
30 кг/м ² и более (n = 48)	30	62,5	18	37,5	24	50,0	24	50,0

Таблица 5

Распределение пациентов со стеатозом печени в зависимости от стадии фиброза

Степень стеатоза по E. M. Brunt	Количество пациентов независимо от стадии фиброза		Стадии фиброза*			
			F0–1 по шкале MetaVir		F2–4 по шкале MetaVir	
	n	%	n	%	n	%
S0	3	4,4	3	100,0	0	0
S1	5	7,5	4	80,0	1	20,0
S2	18	26,9	14	77,8	4	22,3
S3	41	61,2	23	56,1	18	43,9
Всего	67	100,0	44	65,7	23	34,3

* По данным ФиброТеста панели ФиброМакс.

стеатоз печени отсутствовал, что было связано с молодым возрастом, нормальным весом и коротким анамнезом СД-2.

Таким образом, ФТ позволяют выявить стеатоз печени и оценить его степень у пациентов с СД-2. С увеличением степени стеатоза печени клинически значимые стадии фиброза определяются чаще.

Корреляционный анализ влияния различных факторов на достоверность выявления фиброза печени по данным фиброэластометрии и фибротестов

Нами определялось возможное влияние пола, возраста, уровня АЛТ, степени стеатоза и ИМТ на достоверность определения фиброза печени по данным ФТ и ФЭ с расчетом коэффициента корреляции (r) и p -значения. Получены следующие результаты.

1. Пол и фиброз: корреляция пола с фиброзом печени по данным ФТ и ФЭ слабая (хотя у мужчин стадия фиброза несколько выше).

2. АЛТ и фиброз: корреляции между АЛТ и фиброзом по результатам ФТ нет. Корреляция между АЛТ и фиброзом по данным ФЭ умеренная. Возможно, более высокий показатель АЛТ может влиять на точность определения стадии фиброза по данным ФЭ.

3. ИМТ и фиброз: ИМТ (исходя из реальных значений и в бинарном исчислении: отсутствие ожирения при ИМТ до 30 кг/м² и наличие ожирения при ИМТ \geq 30 кг/м²) не коррелирует с фиброзом по результатам ФТ и обнаруживает очень слабую корреляцию по данным ФЭ (прямая зависимость). Таким образом, ИМТ не оказывает прямого влияния на достоверность определения стадии фиброза при применении ФТ, но может влиять на достоверность оценки фиброза с помощью ФЭ.

4. Стеатоз и фиброз: стеатоз не коррелирует с фиброзом по данным ФТ и слабо коррелирует по результатам ФЭ (прямая зависимость). Можно предположить, что высокий уровень стеатоза печени может влиять на достоверность диагностики фиброза при проведении ФЭ.

5. Возраст и фиброз: возраст в реальном исчислении не коррелирует с фиброзом ни по данным ФТ, ни по данным ФЭ. Однако обнаружена слабая корреляция возраста в бинарном исчислении (до 50 лет и старше) со стадией фиброза по результатам ФТ (прямая зависимость).

С помощью множественной логистической регрессии были оценены факторы, влияющие на фиброз печени, по результатам ФТ. Обнаружено, что такие характеристики, как мужской пол (коэффициент регрессии (y) равен 0,53805), АЛТ ($y = 0,68756$), стеатоз ($y = 0,78162$), оказывают влияние на прогрессирование фиброза. Удивительно, что во множественной логистической регрессии большое значение имел пол (мужской). Чтобы проверить, действительно ли показатели связаны, дополнительно был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, который также продемонстрировал, что на прогрессирование фиброза печени, по данным ФТ, влияют мужской пол, АЛТ, стеатоз. При оценке других данных выявлено выраженное влияние α_2 -макроглобулина ($y = 1,49311707$), аполипопротеина А1 ($y = -1,1997674$),

активности некрвоспалительного процесса в ткани печени по данным АктиТеста ($y = 1,4033099$).

С помощью множественной логистической регрессии были оценены факторы, влияющие на фиброз печени, по результатам ФЭ. Однофакторный дисперсионный анализ позволил определить, что на развитие фиброза печени, по данным ФЭ, оказывают влияние мужской пол ($y = 0,73302579$), АЛТ ($y = 0,66890232$), стеатоз ($y = 1,04532259$), а также, дополнительно, ИМТ \geq 30 кг/м² ($y = 0,7608358$). При оценке данных с помощью множественной логистической регрессии также выявлено влияние α_2 -макроглобулина, аполипопротеина А1 и активности некрвоспалительного процесса, но значения коэффициента регрессии были ниже: $y = 0,6084674$, $y = -0,5528758$ и $y = 1,0325914$ соответственно. Дополнительно обнаружено влияние уровней холестерина ($y = -0,7808203$) и глюкозы ($y = -0,5217131$). Соответственно, на развитие ФП в данном случае влияют такие показатели, как вес, ИМТ, α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А1, уровни глюкозы, холестерина, активность воспалительного процесса.

Таким образом, корреляционный анализ данных проведенного исследования продемонстрировал, что на достоверность определения фиброза печени с помощью ФЭ могут повлиять выраженный стеатоз, ожирение и цитоллиз; в отношении ФТ значимых факторов не обнаружено. Дисперсионный анализ и множественная логистическая регрессия выявили, что у больных СД-2 на развитие/прогрессирование ФП оказывают влияние мужской пол, стеатоз, АЛТ, ИМТ \geq 30 кг/м².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) имеют высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени с формированием фиброза печени и его прогрессированием.

Неинвазивные тесты могут быть эффективными методами скрининга фиброза у пациентов с СД-2, так как обладают достаточно хорошей диагностической достоверностью (AUROC = 0,85). Фиброэластометрия (ФЭ) и фибротесты (ФТ) демонстрируют сопоставимые результаты при обнаружении цирроза печени. Совпадение результатов ФЭ и ФТ у пациентов с СД-2 повышает точность диагностики цирроза печени.

Больным, у которых выявлен фиброз печени стадии F4, рекомендовано обращение к гастроэнтерологу/гепатологу для выбора дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. Пациентам, которые имеют высокие риски и нуждаются в оценке конкурирующих заболеваний, следует проводить пункционную биопсию печени.

На развитие фиброза печени у пациентов с СД-2 оказывают влияние различные факторы, среди которых мужской пол, выраженный стеатоз, высокий уровень АЛТ, ожирение. С учетом этих факторов можно определять группы риска для дальнейшего скрининга фиброза. В РФ нужны крупные исследования по одному дизайну, которые позволили бы выявить факторы риска, ассоциирующиеся с развитием клинически значимого фиброза печени у пациентов с СД-2, в целях определения фокус-групп для направления к гепатологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? // Доктор.Ру. 2015. № 12 (113). С. 57–64.
2. Ascha M. S., Hanouneh I. A., Lopez R., Tamimi T. A. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients

with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. N 6. P. 1972–1978.

3. Bedossa P., Burt A. D., Gouw A. S., Lackner C. et al. Utility and appropriateness of the FLIP algorithm and SAF score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2014. DOI: 10.1002/hep.27173.

4. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R., Nuremberg P. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. N 6. P. 1387–1395.
5. Brunt E. M., Kleiner D. E., Wilson L. A., Belt P. et al.; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. N 3. P. 810–820.
6. Castéra L., Foucher J., Bernard P. H., Carvalho F. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. N 3. P. 828–835.
7. Cheurfa N., Brenner G. M., Reis A. F., Dubois-Laforgue D. et al. Decreased insulin secretion and increased risk of type 2 diabetes associated with allelic variations of the WFS1 gene: the Data from Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) prospective study // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. N 3. P. 554–562.
8. Corey K. E., Klebanoff M. J., Tramontano A. C., Chung R. T. et al. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis // *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61. N 7. P. 2108–2117.
9. Doycheva I., Patel N., Peterson M., Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2013. Vol. 27. N 3. P. 293–300.
10. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging // *Frontline Gastroenterol.* 2014. Vol. 5. N 3. P. 211–218.
11. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. N 1. P. 237–264.
12. Fracanzani A. L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. N 3. P. 792–798.
13. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008. Vol. 32. N 6 (Suppl. 1). P. S22–39.
14. Kahl S., Strassburger K., Nowotny B., Livingstone R. et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986069/> (дата обращения — 10.07.2016).
15. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., Behling C. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. N 6. P. 1313–1321.
16. Lee Y. H., Bang H., Park Y. M., Bae J. C. et al. Non-laboratory-based self-assessment screening score for non-alcoholic fatty liver disease: development, validation and comparison with other scores // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216184> (дата обращения — 10.07.2016).
17. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. N 8. P. 617–649.
18. Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A. et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients // *Hepatology*. 2012. Vol. 55. N 1. P. 199–208.
19. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C. P. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. N 4. P. 859–871.
20. Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Lebray P. et al. Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. N 9. P. 1081–1093.
21. Perazzo H., Pais R., Munteanu M., Ngo Y. et al.; FibroFrance Group; EPIC3 Group. Variability in definitions of transaminase upper limit of the normal impacts the APRI performance as a biomarker of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: "APRI c'est fini ?" // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2014. Vol. 38. N 4. P. 432–439.
22. Polanco-Briceno S., Glass D., Stuntz M., Caze A. Awareness of nonalcoholic steatohepatitis and associated practice patterns of primary care physicians and specialists // *BMC Res. Notes*. 2016. Vol. 9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788895/pdf/13104_2016_Article_1946.pdf (дата обращения — 10.07.2016).
23. Poynard T., Lassailly G., Diaz E., Clement K. et al.; FLIP consortium. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303768/> (дата обращения — 10.07.2016).
24. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., Messous D. et al.; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *BMC Gastroenterol.* 2006. Vol. 6. URL: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-6> (дата обращения — 10.07.2016).
25. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA*. 2015. Vol. 313. N 22. P. 2263–2273.
26. Welzel T. M., Graubard B. I., Zeuzem S., El-Serag H. B. et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. N 2. P. 463–471.
27. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I., Torres D. M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. N 1. P. 124–131.
28. Wong V. W., Vergniol J., Wong G. L., Foucher J. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. N 2. P. 454–462.
29. Wong V. W., Wong G. L., Choi P. C., Chan A. W. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years // *Gut*. 2010. Vol. 59. N 7. P. 969–974. ■

Библиографическая ссылка:

Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В., Кейян В. А. и др. Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени // *Доктор.Ру*. 2016. № 10 (127). С. 16–22.