

## Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности

И.Г. БАКУЛИН, Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ, В.А. КЕЙЯН, С.В. РОДИОНОВА, Д.Л. РОТИН

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить частоту развития стеатоза (СП) и фиброза печени (ФП) у больных сахарным диабетом (СД) с применением неинвазивных методов фиброэластометрии печени (ФЭП) и панели фибротестов (ФТ); определить их диагностическую значимость и выявить факторы, влияющие на развитие ФП.

**Материалы и методы.** Комплексно обследовали 82 пациентов с СД (средний возраст  $56,7 \pm 12,7$  года;  $p=0,033$ ). Проведена статистическая оценка данных с применением ROC-анализа, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа, множественной логистической регрессии.

**Результаты.** Среди пациентов с СД по данным ФТ и ФЭП у 12 (14,6%) и 15 (18,2%) соответственно выявлен цирроз печени ЦП (F4 по шкале METAVIR). Клинически значимая стадия фиброза (F2–3) определена у 19 (23,1%) по ФТ и у 23 (28%) по ФЭП. СП различной степени имелся у 79 (96,3%). ФЭП и ФТ демонстрируют сопоставимые результаты при обнаружении цирроза печени (AUROC: 0,83 и 0,81). На развитие ФП влияют такие факторы, как уровень СП, ожирение, активность воспалительного процесса, уровень аланинаминотрансферазы,  $\alpha_2$ -макроглобулина.

**Заключение.** Пациенты с СД имеют высокий риск развития НАЖБП с формированием ФП и ЦП. ФЭП и ФТ показали сопоставимо высокую достоверность в диагностике ЦП у больных СД и могут применяться для скринингового обследования. С учетом имеющихся факторов риска развития ФП и ЦП необходимо выявлять группы пациентов с СД для дальнейшего обследования и наблюдения. Больные, у которых выявлена стадия F4, должны быть тщательно обследованы для оценки конкурирующих заболеваний и проведения биопсии печени.

*Ключевые слова:* фиброз печени, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольный стеатогепатит, фиброэластометрия с функцией контролируемого параметра затухания ультразвука, набор фибротестов.

## Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency

I.G. BAKULIN, Yu.G. SANDLER, E.V. VINNITSKAYA, V.A. KEIYAN, S.V. RODIONOVA, D.L. ROTIN

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Aim.** To estimate the incidence of hepatic steatosis (HS) and liver fibrosis (LF) in patients with diabetes mellitus (DM), by applying the noninvasive techniques of liver fibroelastometry (LFE) and a battery of fibrotests (FTs); to determine their diagnostic value and to identify factors influencing the development of LF.

**Subjects and methods.** A comprehensive examination was made in 82 diabetic patients (mean age,  $56.7 \pm 12.7$  years;  $p=0.033$ ). The data were statistically evaluated using ROC curve analysis, correlation and single-factor analyses of variance, and multiple logistic regression analysis.

**Results.** FTs and LFE revealed that the DM patients had liver cirrhosis (LC) (METAVIR F4) in 12 (14.6%) and 15 (18.2%) patients, respectively. Those showed clinically significant fibrosis (METAVIR fibrosis stages F2-3) in 19 (23.1%) and 23 (28%) patients, respectively. Varying degrees of HS were present in 79 (96.3%) patients. LFE and FTs demonstrated comparable results in detecting LC (the area under the receiver operating characteristics curve (AUROC), 0.83 and 0.81, respectively). The development of LF is influenced by factors, such as the degree of HS, obesity, the activity of an inflammatory process, and the level of alanine aminotransferase and  $\alpha_2$ -macroglobulin.

**Conclusion.** Diabetic patients are at high risk for NAFLD to develop LF and LC. LFE and FTs showed a comparably high accuracy in the diagnosis of LC in patients with DM and these may be used for screening. With allowance made for the existing risk factors of LF and LC, it is necessary to identify groups of patients with DM for further examination and follow-up. Patients who are diagnosed with stage F4 should be examined carefully to evaluate concurrent diseases and to make liver biopsy.

*Keywords:* liver fibrosis, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, fibroelastometry with a controlled ultrasound attenuation parameter, a battery of fibrotests.

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспаратаминотрансфераза

ГТПП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

КПЗУ — контролируемый параметр затухания ультразвука

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОХС — общий холестерин

ПБП — пункционная биопсия печени

СД-2 — сахарный диабет 2-го типа

СЖК — свободные жирные кислоты

СП — стеатоз печени

ТГ — триглицериды

ФМ — ФиброМак

ФП — фиброз печени

ФТ — фибротест

ФЭП — фиброэластометрия печени

ХЗП — хронические заболевания печени

ЦП — цирроз печени

ЭП — эластичность печени

$\alpha_2$ -МГ —  $\alpha_2$ -макроглобулин

За последние несколько десятилетий неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала ведущей в этиологии хронических заболеваний печени (ХЗП) во всем мире у 17–46% взрослого населения; различия данного показателя зависят от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности пациентов [1, 2]. Международная федерация диабета прогнозирует, что число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) увеличится с 366 млн до 552 млн к 2030 г., т.е. 1 из 10 взрослых будет страдать СД-2 [3]. При этом распространенность СД будет увеличиваться одновременно с темпами роста частоты развития ожирения и старения населения. В настоящее время у пациентов с СД распространенность НАЖБП достигает 40–70% [4, 5].

НАЖБП рассматривается как полисистемное заболевание, представляющее собой многогранную проблему, «имеющую последствия далеко за пределами печени» [6]. Масштабность проблемы, медико-социальная и экономическая значимость НАЖБП ярко представляют данные анализа PubMed/MEDLINE с 1989 по 2015 г., полученные на основании анализа 86 исследований с размером выборки 8 515 431 из 22 стран [7]. Так, распространенность НАЖБП составила 25,24%. Метаболические сопутствующие заболевания, связанные с НАЖБП, включали ожирение (51,34%), СД-2 (22,51%), дислипидемию (69,16%), артериальную гипертензию (39,34%), метаболический синдром (42,54%). Прогрессирование фиброза печени (ФП) и средняя годовая скорость прогрессирования в НАСГ составили 40,76% и 0,09 соответственно. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) среди пациентов с НАЖБП составила 0,44 на 1000 человеко-лет. Смертность, ассоциированная с заболеваниями печени, а также общая смертность среди больных НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) достигала 0,77 и 11,77 на 1000 человеко-лет и 15,44 и 25,56 на 1000 человеко-лет соответственно.

Роль печени в поддержании углеводного гомеостаза определяет ее ключевое участие в развитии инсулинорезистентности (ИР) и вносит объяснения в механизмы сопряженности развития НАЖБП при СД и наоборот: развитие СД при НАЖБП. Каждое заболевание, имея «общую почву», может служить фактором риска развития другого. Так, СД взаимодействует с НАЖБП через специфические патогенетические звенья. Однако непонятна последовательность ассоциативных механизмов, до конца не изучена проблема НАЖБП у больных СД. Предполагается, что избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при стеатозе печени (СП) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина — развитию ИР и, следовательно, к нарушению печеночного метаболизма, является прямой причиной развития СД и повышает риск развития СД в 2 раза

[8, 9]. НАЖБП может быть предиктором развития СД независимо от ряда факторов риска: ожирения, периферической ИР, метаболического синдрома [10]. В то же время периферическая ИР запускает процессы избыточного синтеза и аккумуляции СЖК в гепатоцитах и создает условия для развития СП, а «жирная» печень становится уязвимой к окислительному стрессу, липотоксичности и др., приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Таким образом, СД способствует или усугубляет СП и стеатогепатит, вызывая порочный круг, который тесно связывает два условия [11].

Пациенты с НАСГ и СД более подвержены риску развития клинически значимых стадий фиброза. ФП развивается почти в 50% случаев НАСГ [5, 12]. Далеко зашедший ФП нередко прогрессирует до цирроза печени (ЦП) и ГЦК, причем риск развития рака в настоящее время у больных СД повышается [13, 14]. ГЦК имеет отчасти общие не совсем изученные механизмы с ожирением, ИР и СД [15, 16]. Наличие стеатоза и фиброза в сочетании с НАСГ являются важными прогностическими факторами прогноза у пациентов с СД [17]. В контексте старения населения и увеличения распространенности СД-2, ожирения, НАЖБП все больше данных свидетельствуют, что ФП становится заметной проблемой общественного здравоохранения в ближайшем будущем. Рекомендуется проведение скринингового обследования всех пациентов с НАЖБП для выявления ФП, особенно при метаболическом синдроме и/или СД-2, при которых риск развития ФП повышен (уровень доказательности А1) [18]. Согласно данным обзора PubMed (88 ссылок, 14 РКИ, 19 когортных исследований, 7 метаанализов) почти 66% пациентов старше 50 лет, страдающих СД или ожирением, имеют НАСГ с выраженным ФП [2]. Пациентам с ИР и/или метаболическими факторами риска (ожирение, метаболический синдром) рекомендуется обследование для установления диагноза НАЖБП, который основывается на обнаружении избыточного отложения жира в печени (уровень доказательности А1) [19]. Для установления диагноза НАСГ требуется проведение пункционной биопсии печени (ПБП). Биопсия печени остается единственным методом, который позволяет одновременно оценить индекс гистологической активности НАЖБП, индекс стеатоза и стадию ФП (NAS) [20, 21]. Являясь «золотым стандартом» в диагностике СП и ФП при ХЗП, биопсия печени не является 100% эталонным методом [17]. Изменчивость выборки может быть значительной [22]. Оказалось, что гистологические изменения, характерные для НАСГ, распределены неравномерно по всей паренхиме печени. При проведении ПБП в ходе бариатрической хирургии обеих долей печени в 50% случаев по стадиям ФП между образцами имелось расхождение [23]. Кроме того, имеющиеся другие потенциальные ограничения и осложнения ПБП (инвазивность, высокая стоимость, возможные ошибки при недостаточном количестве материала, потенциальный риск развития осложнений; отсутствие мотивации у пациентов с НАЖБП на проведение исследования, особенно в динамике) делают все более необходимым ис-

#### Сведения об авторах:

*Бакулин Игорь Геннадьевич* — проф., д.м.н., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, в.н.с. отд. гепатологии

*Винницкая Елена Владимировна* — д.м.н., рук. научно-исследовательского отд. гепатологии

*Кейян Виталия Александровна* — н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии

*Родионова Светлана Владимировна* — врач-эндокринолог отд-ния эндокринологии

#### Контактная информация:

*Сандлер Юлия Григорьевна* — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии; 111123 Москва, Шоссе энтузиастов, 86; e-mail: sandlerjulia@gmail.com

пользование неинвазивных методов оценки СП и ФП. Примером является оценка СП и ФП с помощью набора фибротестов (ФТ) [24, 25], фиброэластометрии печени (ФЭП) и метода оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ; CAP — controlled attenuation parameter) [26]. ФЭП базируется на физическом методе и соотносится с истинными внутренними физическими показателями паренхимы печени — определяет эластичность печени (ЭП). Эластичность коррелирует со степенью фиброза при ХЗП, в том числе НАЖБП [27, 28]. Метод КПЗУ, основанный на свойстве ультразвуковых сигналов затухать в тканях, содержащих жировые капли, является новым подходом в определении СП. КПЗУ зарекомендовал себя как быстрый, простой, неинвазивный метод, позволяющий определять степень СП в количественном значении одновременной со стадией фиброза у пациентов с ХЗП. В сравнительных контролируемых клинических исследованиях по сравнению с биопсией печени КПЗУ показал достаточно высокую точность в количественном определении степени стеатоза [29, 30].

Согласно Практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2015) и клиническим рекомендациям EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению НАЖБП биомаркеры и шкалы оценки ФП, как и ультразвуковая эластография, представляют собой приемлемые неинвазивные методы идентификации случаев с низким риском наличия тяжелого ФП или ЦП (уровень доказательности А2). Сочетанное применение определения уровня биомаркеров или оценочных шкал с ультразвуковой эластографией может обеспечить повышение диагностической точности и позволит избежать выполнение ряда биопсий печени (уровень доказательности В2) [18, 19]. Больных СД необходимо обследовать для выявления НАЖБП независимо от уровня печеночных ферментов, поскольку для пациентов с СД характерен высокий риск прогрессирования заболевания (уровень доказательности А2).

Цель исследования: оценить частоту развития СП и ФП у больных СД с применением неинвазивных методов ФЭП и набора ФТ; определить их диагностическую значимость и выявить факторы, влияющие на развитие ФП.

## Материалы и методы

Исследование по скрининговой оценке ФП у пациентов с СД с анализом возможных факторов риска, приводящих к его прогрессированию с развитием клинически значимых стадий ФП ( $\geq F_2$ ), проводилось в Московском клиническом научно-практическом центре Департамента здравоохранения Москвы.

За 2015–2016 гг. комплексно обследовали 82 пациентов (35% мужчины и 65% женщины) в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст  $56,7 \pm 12,7$  года). На обследовании в отделении ХЗП находились 12 пациентов, остальные 67 — на лечении в эндокринологическом отделении с диагнозом СД-2. В исследование не включали больных, которые имели положительные маркеры гепатита В и С (HBsAg и a-HCV), исключали пациентов, употреблявших гепатотоксические дозы алкоголя (Эш-тест набора ФиброМак (ФМ), опросники CAGE-26 и AUDIT-C-06), имеющие маркеры аутоиммунных заболеваний печени и болезни накопления. Помимо общепринятых исследований всем пациентам проводили скрининг ФП с помощью неинвазивной ультразвуковой ФЭП на аппарате FibroScan (датчик XL), а также выполняли исследование сывороточных маркеров с помощью ФТ набора ФМ («BioPredictive», Франция). Больным из отделения ХЗП проведена оценка степени стеатоза (S), стадии фиброза (F) на аппарате

FibroScan с CAP-функцией, с помощью набора ФМ ПБП; эти пациенты дали согласие на проведение ПБП.

Стадии фиброза на аппарате FibroScan определяли в соответствии с рекомендациями производителя: при эластичности 7,3 кПа по данным ФЭП констатировали 2-ю стадию ФП по шкале METAVIR (F2), а при 12,5 кПа и выше — 4-ю стадию (ЦП). Набор ФМ включает 5 расчетных алгоритмов: ФиброТест (определение стадии ФП), АктиТест (определение активности некро-воспалительного процесса), СтеатоТест (определение степени СП), НэшТест (определение НАСГ у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, СД) и ЭшТест (алкогольный стеатогепатит у злоупотребляющих алкоголем). Алгоритмы панели ФМ основаны на определении показателей сыворотки крови: аспаратаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, ТГ, общий холестерин (ОХС), общий билирубин,  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ), аполипопротеин А<sub>1</sub>, гаптоглобин, а также сведений о поле, возрасте, индексе массы тела (ИМТ). Биохимические показатели определяли на анализаторе Olympus AU 400 с помощью реактивов Architect с8000 («Abbott», США).

Рассчитывали чувствительность и специфичность ФТ и ФЭП для определения стадии фиброза. Проведен корреляционный анализ с помощью множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ влияния различных факторов на прогноз развития ФП. Наличие F<sub>0-1</sub> расценивали как отсутствие фиброза; F<sub>2-4</sub> — как клинически значимый (развернутый) фиброз; при F<sub>4</sub> констатировали ЦП.

Статистический анализ проведен 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)

## Результаты

Общая характеристика пациентов в зависимости от пола, возраста, ИМТ, уровней АлАТ, АсАТ, глюкозы и других биохимических показателей, стадии фиброза представлена в табл. 1. Пациенты с СД старше 50 лет составили 73,2% (n=60). Нормальная масса тела имелась только у 6 (7,3%) человек; у 56 (68,3%) имелось ожирение, при этом ожирение I степени диагностировано у 32 (39%), II степени — у 15 (18,3%), III степени — у 9 (11%). Интересно, что по мере увеличения стадии ФП отмечаются более высокие уровни АлАТ ( $37,04 \pm 24,10$  и  $78,04 \pm 51,76$  при F<sub>0-1</sub> и F<sub>4</sub> соответственно), ГГТП ( $51,39 \pm 57,58$  и  $131,11 \pm 72,31$  при F<sub>0-1</sub> и F<sub>4</sub> соответственно).

**Оценка СП и НАСГ у пациентов с СД.** СП (S — по данным СтеатоТеста панели ФМ) различной степени выявлен у 79 (96,3%) больных и только у 3 (3,7%) не определялся (S0) (табл. 2). При определении влияния степени S на достоверность ФП по данным ФТ и ФЭП (с расчетом коэффициента корреляции r и значения p) оказалось, что стеатоз не коррелирует с фиброзом по данным ФТ и слабо коррелирует по результатам ФЭП (прямая зависимость). Можно предположить, что высокий уровень стеатоза в печени может влиять на достоверность диагностики ФП при проведении ФЭП.

Среди 79 больных СД со стеатозом у 9 (11,4%) имелась НАЖБП на стадии стеатоза, у 70 (85,4%) определялась НАСГ (N) — по данным НэшТеста панели ФМ (табл. 3). Корреляция между НАСГ и ФП слабая, что свидетельствует о статистической взаимосвязи:  $r=0,337$  ( $p=0,002$ ) и  $r=0,228$  ( $p=0,039$ ) для ФЭ; при этом высокая степень НАСГ не влияет на достоверность определения ФП. Следует отметить, что среди пациентов с ФП F<sub>4</sub> у 22,6% имелась НАСГ выраженной активности (N2).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Параметр	Число больных	Стадия фиброза по данным ФТ				Стадия фиброза по данным ФЭП			
		F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	p	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	p
Число больных, абс. (%)	82 (100)	51 (62,3)	19 (23,1)	12 (14,6)	—	44 (53,7)	23 (28,0)	15 (18,2)	—
Мужчины, абс. число (%)	29 (35)	16 (55)	8 (28)	5 (17)	0,352	12 (41)	11 (38)	6 (21)	0,068
Женщины, абс. число (%)	53 (65)	35 (66)	12 (23)	6 (11)	0,352	32 (61)	14 (26)	7 (13)	0,068
Возраст, годы	56,7±12,7	55,7±13,7	56,3±10,1	62,5±10,3	0,033	55,7±13,9	57,3±9,1	59,3±13,5	0,405
Рост, м	1,68±0,11	1,67±0,11	1,70±0,10	1,69±0,10	0,412	1,67±0,11	1,71±0,10	1,67±0,10	0,398
Масса тела, кг	91,23±16,30	89,47±15,02	96,85±19,10	89,18±14,01	0,628	85,83±13,65	99,35±15,79	93,92±18,27	0,012
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,33±5,62	32,36±5,91	33,17±5,71	30,64±3,16	0,519	30,80±5,34	34,60±5,71	33,14±4,63	0,056
Гемоглобин, г/л	1,75±1,93	1,58±0,61	1,69±0,99	2,67±4,82	0,191	1,47±0,60	1,80±0,97	2,64±4,40	0,068
α <sub>2</sub> -МГ, г/л	2,11±0,80	1,74±0,47	2,42±0,74	3,28±0,71	< 0,001	1,86±0,49	2,02±0,64	3,10±1,09	< 0,001
Аполипопротеин-А <sub>1</sub> , г/л	1,44±0,28	1,48±0,29	1,41±0,15	1,33±0,32	0,023	1,45±0,29	1,45±0,23	1,42±0,31	0,710
Общий билирубин, мкмоль/л	14,08±7,87	12,35±6,79	15,41±6,69	19,70±10,87	< 0,001	12,89±6,84	13,40±6,37	19,44±10,97	0,042
ГГТП, МЕ/л	67,32±64,77	51,39±57,58	72,84±54,34	131,11±72,31	0,001	46,69±29,27	71,58±78,75	128,94±79,75	< 0,001
АлАТ, МЕ/л	51,46±59,15	37,04±24,10	70,03±99,81	78,04±51,76	0,036	38,56±34,86	58,99±53,65	80,65±104,37	0,005
АсАТ, МЕ/л	40,21±41,74	28,87±23,08	56,13±65,31	63,85±33,83	0,005	33,05±38,05	39,95±32,90	64,95±56,75	0,005
Глюкоза, ммоль/л	9,50±7,69	10,30±9,48	8,36±2,72	7,85±1,59	0,114	10,64±10,19	8,08±2,07	8,35±1,86	0,518
ОХС, ммоль/л	5,53±1,11	5,55±1,00	5,64±1,41	5,23±0,86	0,520	5,57±1,22	5,47±0,95	5,47±0,95	0,841
ТГ, ммоль/л	2,23±1,18	2,06±1,10	2,64±1,35	2,30±0,98	0,568	2,03±1,21	2,61±1,17	2,19±0,84	0,087

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, если не указано другое.

Таблица 2. Наличие СП у пациентов с СД-2 и его выявление в зависимости от стадии ФП

Степень стеатоза по E.M. Brunt	Число пациентов независимо от стадии ФП		Стадии ФП по шкале METAVIR*					
			F <sub>0-1</sub>		F <sub>2-3</sub>		F <sub>4</sub>	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
S0	3	3,7	3	100,0	0	0	0	0
S1	7	8,5	6	90,0	1	10,0	0	0
S2	22	26,8	15	68,2	3	13,6	4	18,2
S3	50	61,0	27	56,1	15	30,0	8	16,0
Всего	82	100,0	51	62,2	19	23,2	12	14,6

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — по данным СтеатоТеста и ФиброТеста набора ФМ.

Дополнительно мы вычислили коэффициент корреляции для возможного влияния уровня АлАТ и активности воспалительного процесса в печени (А по АктивТесту панели ФМ) на определение ФП. Коэффициент корреляции для АлАТ составил  $r=0,232$  ( $p=0,036$ ) и  $r=0,305$  ( $p=0,005$ ) для ФТ и ФЭ соответственно, т.е. отмечается слабая положительная корреляция. Получена средней силы положительная корреляция между А и степенью ФП:  $r=0,607$  ( $p<0,00000001$ ) для ФТ и  $r=0,528$  ( $p<0,000001$ ).

**Вывод:** почти у всех больных СД (96,3%) определен СП различной степени, у большинства из них (85,4%) НАЖБП находилась на стадии НАСГ. Среди пациентов с ФП в стадии F<sub>4</sub> больше пациентов с НАСГ выраженной активности.

**Оценка ФП у пациентов с СД-2.** У пациентов с СД-2 по данным каждого неинвазивного метода — ФТ и ФЭП — ЦП выявлен в 14,6 и 18,2% случаев соответственно. ФП на клинически значимой стадии фиброза (F<sub>2-3</sub>) определился у 19 (23,1%) человек по данным ФТ и у 23 (28%) по результатам ФЭП (табл. 4).

**Оценка частоты развития ФП у пациентов с СД в зависимости от возраста** показала, что после 50 лет увеличивается число пациентов с клинически значимой стадией фиброза F<sub>2-3</sub> (13,7% до 50 лет и 26,7% после 50 лет по ФТ или 22,7 и 30% соответственно по ФЭП) и ЦП (4,5 и 18% по ФТ и 13,7 и 20% по ФЭП) по данным обоих методов (табл. 5). Средний возраст пациентов без фиброза (F<sub>0-1</sub>) составил 55,7±13,7 года, а для F<sub>4</sub> — 62,5±10,3 года ( $p=0,033$ ). Возраст в реальном исчислении не коррелирует с фиброзом по данным ФТ и ФЭП. Однако обнаружена слабая корреляция возраста в бинарном исчислении (моложе 50 лет и старше) со стадией фиброза по результатам ФТ:  $r=0,236$  ( $p=0,033$ ), т.е. прямая зависимость по ФЭП:  $r=0,093$  ( $p=0,405$ ) — корреляции нет.

**Частота выявления ФП у больных СД в зависимости от ИМТ (табл. 6).** По данным обоих методов, больных СД с ожирением и развернутой стадией фиброза выявлено больше, чем без ожирения. Следует отметить, что у пациентов без ожирения (ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup>) по ФТ и ФЭП

Таблица 3. Наличие стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с СД-2 и его выявление в зависимости от стадии ФП

Активность НАСГ	Число пациентов независимо от стадии ФП		Стадия ФП по шкале METAVIR*					
			F <sub>0-1</sub>		F <sub>2-3</sub>		F <sub>4</sub>	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N0	9	11,4	7	77,8	1	11,1	1	11,1
N1	39	49,4	18	46,2	14	35,9	7	17,9
N2	31	39,2	15	48,4	9	29	7	22,6
Всего	79	100	40	50,6	24	30,4	15	19

Таблица 4. Частота определения ФП у пациентов с СД-2 по данным неинвазивных тестов

Число пациентов	Стадия ФП по шкале METAVIR					
	по данным ФТ			по данным ФЭП		
	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>
82 (100)	51 (62,3)	19 (23,1)	12 (14,6)	44 (53,7)	23 (28)	15 (18,2)

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: данные предоставлены в виде абсолютного числа больных (%).

Таблица 5. Частота выявления ФП у пациентов с СД-2 в зависимости от возраста

Возраст	Стадия ФП по шкале METAVIR					
	по данным ФТ			по данным ФЭП		
	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>
Моложе 50 лет; n=22 (26,8%)	18 (81,8)	3 (13,7)	1 (4,5)	14 (63,6)	5 (22,7)	3 (13,7)
50 лет и старше; n=60 (73,2%)	33 (55)	16 (26,7)	11 (18,3)	30 (50)	18 (30)	12 (20)

Таблица 6. Частота выявления ФП у пациентов с СД-2 в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	Стадия ФП по шкале METAVIR					
	по данным ФТ			по данным ФЭП		
	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup> ; n=26 (31,7%)	17 (65,4)	5 (19,2)	4 (15,4)	18 (69,2)	4 (15,4)	4 (15,4)
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> ; n=56 (68,3%)	34 (60,7)	14 (25)	8 (14,3)	26 (46,4)	19 (34)	11 (19,6)

Таблица 7. Частота выявления ФП у пациентов с СД-2 в зависимости от пола

Пол	Стадия ФП по шкале METAVIR					
	по данным ФТ			по данным ФЭП		
	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>0-1</sub>	F <sub>2-3</sub>	F <sub>4</sub>
Мужчины, n=29 (35,3%)	16 (55,2)	8 (27,6)	5 (17,2)	12 (41,4)	11 (37,9)	6 (20,7)
Женщины, n=53 (64,7%)	35 (66)	12 (22,6)	6 (11,4)	32 (60,4)	14 (26,4)	7 (13,2)

получено 100% совпадений по выявлению ЦП (F<sub>4</sub>). У пациентов с ожирением доля совпадений при выявлении ЦП составила 54,5% по ФЭП и 75% по ФТ (6 совпадений). При расчете коэффициентов корреляции зависимости стадии ФП от ИМТ оказалось, что при определении на аппарате FibroScan имеется слабая корреляция, свидетельствующая о статистической взаимосвязи влияния ожирения на стадию ФП (коэффициент корреляции 0,311 (p=0,056). Корреляция со стадией фиброза по ФТ нет: r=0,072 (p=0,052).

**Частота выявления ФП в зависимости от пола (табл. 7).** Несмотря на то что в исследовании участвовало больше женщин, в процентном соотношении мужчин с F<sub>2-3</sub> и ЦП оказалось больше: 27% против 17% женщин по ФЭП и 22% против 11% женщин по ФТ). При определении возможного влияния пола на точность определения стадии ФП по ФТ и ФЭП получена очень низкая положительная

корреляция со стадией ФП определяемая с помощью набор ФМ: r=0,202 (p=0,352) и на аппарате FibroScan: r=0,297 (p=0,068). Статистически значимого влияния нет.

**Вывод:** больные СД с фиброзом F<sub>4</sub> были старше, чем в стадии F<sub>0-1</sub>. Мужчин оказалось больше, чем женщин, с ФП в стадии F<sub>4</sub>. Больных с ожирением с развернутой стадией фиброзом выявлено больше, чем без ожирения.

**Оценка достоверности ФЭП и ФТ с помощью ROC-анализа.** С помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ) оценена диагностическая значимость ФТ и ФЭП и по AUROC определена достоверность взаимосвязи. При оценке качества ФЭП AUROC составил в целом 0,8, т.е. достоверность метода высокая, точность ФЭП 0,719512195122, чувствительность — 0,741935483871, специфичность — 0,705882352941. Значения AUROC для F<sub>0-1</sub>, F<sub>2-3</sub> и F<sub>4</sub> составили 0,52, 0,67 и 4 —

0,83 соответственно, что указывает на очень высокую достоверность ФЭП для стадии ЦП ( $F_4$ ), на удовлетворительную — для  $F_{2-3}$  и неудовлетворительную для  $F_{0-1}$ .

При оценке качества ФТАUROC в целом составил 0,73, т.е. данный метод также имеет высокую достоверность. Точность ФТ аналогична таковой у ФЭП — 0,719512195122, чувствительность чуть ниже (0,605263157895), а специфичность — выше (0,818181818182). Значения AUROC для  $F_{0-1}$ ,  $F_{2-3}$  и  $F_4$  равны 0,51, 0,59 и 0,81 соответственно. На основании этого можно заключить, что достоверность ФТ является очень высокой для стадии  $F_4$ , но неудовлетворительной для стадий  $F_{0-1}$  и  $F_{2-3}$ .

Мы определили долю совпадений стадий фиброза по ФТ и ФЭП. Доля совпадений при определении минимальных стадий фиброза ( $F_{0-1}$ ) составила 0,71 для ФТ и 0,81 для ФЭП. В случае более развернутых стадий фиброза  $F_{2-3}$  отмечается самая низкая доля совпадений: 0,47 — ФТ и 0,39 — ФЭП. При определении ЦП доля совпадений для ФТ составила 0,83, а для ФЭП — 0,67.

**Вывод:** неинвазивные методы диагностики ФП — ФТ и ФЭП обладают высокой достоверностью и точностью при определении ЦП ( $F_4$  по шкале METAVIR) у больных СД.

С помощью множественного логистического регрессионного анализа изучены факторы, которые могут влиять на развитие ФП при его оценке методами панели ФМ и ФЭП. Обнаружено, что такие характеристики, как ИМТ (коэффициент регрессии  $y=0,783220$ ), стеатоз ( $y=0,927253$ ),  $\alpha_2$ -МГ ( $y=2,570192$ ), оказывают влияние на развитие ФП. Чтобы проверить, действительно ли показатели связаны, дополнительно выполнен однофакторный дисперсионный анализ, который продемонстрировал, что на прогрессирование ФП влияют возраст ( $y=2,235792$ ), стеатоз ( $y=2,099240$ ), активность АлАТ ( $y=2,265505$ ) и АсАТ ( $y=2,949355$ ), а также НАСГ ( $y=2,904732$ ). Выраженное влияние оказывают уровень  $\alpha_2$ -МГ ( $y=28,413505$ ), активность некровоспалительного процесса в ткани печени по данным АктиТеста ( $y=13,437218$ ), концентрация аполипопротеина А1 ( $y=2,789638$ ).

**Вывод:** корреляционный анализ некоторых данных исследования продемонстрировал, что на достоверность определения ФП с помощью ФЭП могут повлиять ожирение и синдром цитоллиза; на ФТ могут повлиять синдром цитоллиза и активность воспалительного процесса.

Дисперсионный анализ и множественная логистическая регрессия выявили, что у больных СД на развитие/прогрессирование ФП могут влиять такие факторы, как возраст, стеатоз (S), НАСГ (N), его активность (A), ИМТ (именно ожирение), а также такие показатели, как АлАТ, АсАТ,  $\alpha_2$ -МГ, аполипопротеин А<sub>1</sub>.

**Дальнейшие обследования.** Среди выявленных 16 пациентов с показателями ФП в стадии  $F_4$  по данным ФЭП и ФТ 12 человек обследованы в отделении ХЗП и у 2 из них имелись признаки портальной гипертензии и гепатодепрессии; установлен диагноз ЦП класс А (6 баллов) по Чайлд–Пью. На проведении ПБП согласились 10 пациентов. У 7 получено подтверждение  $F_4$  по шкале METAVIR без признаков портальной гипертензии и гепатодепрессии.

**Выводы:** у пациентов с СД-2 имеется высокий риск развития НАЖБП с формированием ФП и ЦП. Неинвазивные тесты могут применяться для скрининга клинически значимого ФП у пациентов с СД. ФЭП и ФТ демонстрируют сопоставимые результаты при обнаружении ЦП (AUROC 0,83 и 0,81). С учетом имеющихся ФР развития клинически значимого ФП (возраст старше 50 лет, выраженный стеатоз, высокий уровень АлАТ, ожирение) необходимо выявлять группы пациентов с СД для дальнейшего обследования и наблюдения. Больные, у которых выявлена стадия  $F_4$ , должны быть тщательно обследованы для оценки конкурирующих заболеваний и проведения ПБП.

## Заключение

Наличие СП при НАЖБП до сих пор воспринимается как доброкачественное состояние. Также НАЖБП рассматривают как неопасное проявление избыточной массы тела или ожирения, как осложнение СД без клинической значимости. Большинство практикующих эндокринологов не отслеживали и до сих пор не отслеживают, как часто у их пациентов с СД развивается ЦП. Важно, чтобы терапевты, эндокринологи и другие специалисты отдавали себе отчет о масштабах и долгосрочных последствиях СД и НАЖБП, и понимали, что раннее выявление больных СД, имеющих ФР развития ФП, может помочь улучшить результаты лечения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593-608.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-2273.
- One adult in ten will have diabetes by 2030. International Diabetes Federation. November 14, 2011. Available at <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>
- Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:1139-1144. CrossRef, PubMed, Web of Science® Times Cited: 68
- Aijaz Ahmed M.D., Ryan B. Perumpail M.D. Stephen A. Harrison M.D. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of co-existing diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? *Hepatology*. 2016;63(1):20-22. doi:10.1002/hep.28277
- Byrne CD., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62:47-64.
- Younossi ZM, Koenig A B, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. 2016;64(1):73-84.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of

- cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2119-2121.
9. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E 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;48:792-798.
  10. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):306-315.
  11. Richard John and Lingvay Ildiko. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321-328.  
doi: 10.1586/erc.11.15
  12. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:686-690.
  13. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatology* 2013;10:656-665.
  14. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):83-95.  
doi: 10.1111/apt.13405
  15. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-2443.
  16. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*. 2010;59:1303-1307.
  17. Ekstedt M, Hagstrom H., Nasr P., Fredrikson M., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis Stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27368/full>
  18. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63:237-264.
  19. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016;64:1388-1402.
  20. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.  
doi: 10.1002/hep.20701
  21. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson L, Belt P, Neuschwander-Tetri L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meaning. *Hepatology*. 2011;53(3):810-820. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24127/full> (обращение 08.08.2016)
  22. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906. CrossRef | PubMed | Web of Science® Times Cited: 624.
  23. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:874-880. Wiley Online Library. PubMed.Web of Science® Times Cited: 120
  24. Thierry Poynard, Pascal Lebray, Patrick Ingiliz, Anne Varaut, Brigitte Varsat, Yen Ngo, Pascal Norha, Mona Munteanu, Fabienne Drane, Djamila Messous, Françoise Imbert Bismut, Jean Pierre Carrau, Julien MassardI, Vlad Ratzuev. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). Giordanela2Poynard et al. *BMC Gastroenterology* 2010;10:40. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/40>
  25. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:475-485.
  26. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Ксёян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):49-57.
  27. 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;43:617-649.  
doi: 10.3109/07853890.2010.518623
  28. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Koww M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Ledinghen V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462.  
doi: 10.1002/hep.23312
  29. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Ксёян В.А., Драгун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015;12(113):57-64.
  30. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N., Hauser G., Stimac D., Milic S. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-7251. Published online 2016 Aug 28. Article PubReader PDF-1.1MCitation. (обращение 01.09.2016).

Поступила 20.10.2016