

Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

А.Е. Носов[✉], М.Т. Зенина, О.Ю. Горбушина, А.С. Байдина, Е.М. Власова, В.Б. Алексеев

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь, Россия

Аннотация

Цель. Изучить значимость клинико-лабораторных неинвазивных индексов в сочетании с индексом инсулинорезистентности в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при скрининговых обследованиях.

Материалы и методы. В исследование включены 348 работников нефтедобывающего предприятия. Выполнялось ультразвуковое сканирование (УЗИ) печени с оценкой критериев НАЖБП. Вычислялись индексы: fatty liver index (FLI), hepatic steatosis index (HSI), lipid accumulation products (LAP), индекс инсулинорезистентности (НОМА1-IR). Прогностическая значимость данных индексов в отношении вероятности диагностики НАЖБП по данным УЗИ изучалась в моделях однофакторной и многофакторной логистической регрессии с выполнением ROC-анализа.

Результаты. Индексы FLI, HSI и НОМА1-IR в моделях однофакторной логистической регрессии показали высокую статистическую значимость в диагностике НАЖБП с хорошей калибрационной способностью моделей. Доля правильной бинарной классификации в отношении наличия/отсутствия НАЖБП составила для FLI 82,4%, для HSI – 79,7%, а для НОМА1-IR – 72,7% ($p < 0,001$). По данным ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) при диагностике НАЖБП составила для этих индексов 0,917 (95% доверительный интервал – ДИ 0,889–0,945), 0,880 (95% ДИ 0,846–0,915) и 0,849 (95% ДИ 0,764–0,934) соответственно. Многофакторная логистическая регрессионная модель с включением FLI и НОМА1-IR позволила достичь правильной бинарной классификации в отношении НАЖБП в 84,2% случаев, а в ROC-анализе на основании предсказанных в многофакторной логистической модели вероятностей в качестве тестируемой переменной и НАЖБП при УЗИ в качестве переменной состояния установили значение $AUC = 0,933$ (95% ДИ 0,882–0,985).

Заключение. Изученные клинико-лабораторные индексы (FLI, HSI, НОМА1-IR) обладают высокой диагностической значимостью в отношении НАЖБП, установленной по ультрасонографическим критериям. Применение предложенной двухфакторной логистической модели позволяет в условиях массового обследования достаточно точно прогнозировать наличие НАЖБП без дополнительного широкого привлечения специалистов ультразвуковой диагностики в целях рационального использования медицинских ресурсов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ультразвуковое сканирование печени, инсулинорезистентность, индексы стеатоза

Для цитирования: Носов А.Е., Зенина М.Т., Горбушина О.Ю., Байдина А.С., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 883–889. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200973

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies

Aleksandr E. Nosov[✉], Mariia T. Zenina, Olga Yu. Gorbushina, Anastasiia S. Baidina, Elena M. Vlasova, Vadim B. Alekseev

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

Abstract

Aim. To study the significance of clinical and laboratory non-invasive indexes along with the insulin resistance index when carrying out diagnostic assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) during screening examinations.

Materials and methods. The study involved 348 employees working at oil-production enterprises. An ultrasound scanning of the liver was carried out to assess the criteria of NAFLD. The following indexes were calculated: fatty liver index (FLI), hepatic steatosis index (HSI), lipid accumulation products (LAP), and homeostasis model assessment of insulin resistance (НОМА1-IR). The prognostic significance of these indexes in relation to the probability of NAFLD diagnosis based on ultrasound data was studied using single-factor and multi-factor logistic regression models followed by ROC-analysis.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Носов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. стационаром (отд-ние профпатологии терапевтического профиля). Тел.: +7(342)236-87-80; e-mail: nosov@fcrisk.ru; ORCID: 0000-0003-0539-569X

Зенина Мария Талгатовна – врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-6623-3075

Горбушина Ольга Юрьевна – врач-терапевт стационара (отд-ние профпатологии терапевтического профиля). ORCID: 0000-0002-7592-3219

Байдина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог консультативно-поликлинического отд-ния. ORCID: 0000-0003-3131-5868

Власова Елена Михайловна – канд. мед. наук, зав. центром профессиональной патологии. ORCID: 0000-0003-3344-3361

Алексеев Вадим Борисович – д-р мед. наук, дир. ORCID: 1000-0001-5850-7232

[✉]Aleksandr E. Nosov. E-mail: nosov@fcrisk.ru; ORCID: 0000-0003-0539-569X

Mariia T. Zenina. ORCID: 0000-0001-6623-3075

Olga Yu. Gorbushina. ORCID: 0000-0002-7592-3219

Anastasiia S. Baidina. ORCID: 0000-0003-3131-5868

Elena M. Vlasova. ORCID: 0000-0003-3344-3361

Vadim B. Alekseev. ORCID: 1000-0001-5850-7232

Results. The FLI, HSI, and HOMA1-IR indexes in single-factor logistic regression models showed a high statistical significance when carrying out diagnostic assessment the NAFLD with good model calibration capability. The percentage of correct binary classification regards the presence/absence of NAFLD amounted to 82.4% for FLI, 79.7% for HSI, and 72.7% for HOMA1-IR ($p < 0.001$). According to the ROC-analysis, the area under the curve (AUC) by the NAFLD diagnostic assessment was 0.917 (95% CI 0.889–0.945); 0.880 (95% CI 0.846–0.915) and 0.849 (95% CI 0.764–0.934), respectively. The multi-factor logistic regression model with the inclusion of FLI and HOMA1-IR 72.7% enabled us to achieve the correct binary classification in terms of NAFLD in 84.2% of cases. When it comes to the ROC-analysis, considering the probabilities predicted in the multi-factor logistic model as the test variable and NAFLD in ultrasound examination as the state variable, it was possible to set the value of AUC 0.933 (95% CI 0.882–0.985).

Conclusion. The studied clinical and laboratory indexes (FLI, HSI, HOMA1-IR) have a high diagnostic significance regarding NAFLD diagnosed using ultrasonographic criteria. The application of the proposed two-factor logistics model makes it possible to predict the presence of NAFLD when examining a large number of patients, without involving additional ultrasound diagnostics specialists in order to use medical resources rationally.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ultrasound scanning of the liver, insulin resistance, steatosis indexes

For citation: Nosov AE, Zenina MT, Gorbushina OYu, Baidina AS, Vlasova EM, Alekseev VB. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 883–889. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200973

В большинстве стран мира неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает все большую долю в структуре хронических болезней печени. Рост распространенности данной патологии преимущественно ассоциирован с ростом заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [1, 2]. НАЖБП различной степени выявляется у более чем 1/4 населения Европы. Прогрессирование заболевания может приводить у ряда пациентов к тяжелому поражению печени (фиброз, цирроз) с летальным исходом, при этом прогнозируется, что в ближайшем будущем НАЖБП может стать основным показанием к трансплантации печени [1, 3]. Развитие НАЖБП независимо от других факторов связано с увеличением заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2-го типа [4–6]. Диагностика НАЖБП включает в себя как объективное исследование, так и лабораторно-инструментальные методики с последующей гистологической верификацией заболевания. Большая распространенность НАЖБП в условиях дефицита медицинских ресурсов диктует необходимость поиска и верификации простых в исполнении, экономически доступных показателей, позволяющих с большой степенью вероятности диагностировать НАЖБП без привлечения высокотратных инструментальных, а также инвазивных методов исследования. Предложенные для таких целей индексы (fatty liver index – FLI, hepatic steatosis index – HSI, lipid accumulation products – LAP) позволяют с определенной вероятностью предсказать наличие НАЖБП при последующих инструментальных исследованиях. Одновременное использование в прогностической модели индекса инсулинорезистентности может повысить информативность модели для диагностики в условиях массовых обследований.

Цель исследования – изучить значимость клинико-лабораторных неинвазивных индексов в сочетании с индексом инсулинорезистентности в диагностике НАЖБП при скрининговых обследованиях.

Материалы и методы

В исследование включены 348 работников нефтедобывающего предприятия. Все работники мужского пола, средний возраст обследованных составил $38,8 \pm 10,5$ года (с диапазоном возраста от 22 до 60 лет). Критерии исключения: в исследование не включались лица, употребляющие алкоголь в дозе более 30 г в день (в пересчете на этанол), имеющие тяжелую патологию печени (в том числе вирусный гепатит) и почек (хроническая болезнь почек III стадии и более), злокачественные новообразования и принимающие лекарственные препараты, способные вызвать развитие НАЖБП. На момент исследования курили 41,2% обследованных работников.

Артериальное давление (АД) определялось аускультативным методом с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интер-

валом 5 мин в положении сидя в покое, для анализа использовали среднюю величину двух измерений. Повышенным АД считали систолическое 140 мм рт. ст. и выше, диастолическое 90 мм рт. ст. и выше. Окружность талии (ОТ) измерялась на уровне пупка, на середине расстояния между верхним краем подвздошной кости и нижним краем реберной дуги. Увеличенной ОТ считали 94 см и более. Определялись натошак уровень глюкозы крови, концентрация холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ) по стандартным биохимическим методикам. Концентрация С-пептида в крови определялась методом конкурентного твердофазного хемилуминесцентного иммуноферментного анализа (исследование С-пептида проведено у 77 человек).

Метаболический синдром (МС) устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями [7]: основной критерий (ОТ > 94 см), дополнительные критерии (повышение АД 140/90 мм рт. ст. и выше; повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л, повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, глюкоза в плазме крови натошак более 6,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев является основанием для диагностики МС.

В обследованной выборке у 109 человек установлен МС по приведенным критериям диагностики. Кроме того, ОТ > 94 см с количеством дополнительных критериев менее 2 имели дополнительно 77 человек. Из них глюкоза более 6,1 ммоль/л зафиксирована у 2 человек, ЛПНП > 3 ммоль/л – у 21 человека, ЛПВП < 1 – у 3 человек, ТГ > 1,7 – у 14 человек и артериальная гипертензия – у 9 человек.

Ультразвуковое сканирование печени осуществлялось по стандартной методике в утренние часы при соблюдении условия воздержания от приема пищи пациентом в течение 8–12 ч на аппарате экспертного класса VIAMOSSA-640A (Toshiba, Япония) с использованием конвексного мультисекторного датчика с центральной частотой 3,5 МГц. Диагностика НАЖБП проводилась в соответствии с принятыми критериями [8].

Сканирование проводилось в трех плоскостях со стороны эпигастрия и правого подреберья – косой, продольной и поперечной. Использовался также доступ через межреберья по передней подмышечной и срединно-ключичной линиям. Исследование проводилось лежа на спине, левом боку; в различных фазах дыхания – при максимальном вдохе, на выдохе, при нормальном дыхании.

Наличие НАЖБП устанавливалось по следующим критериям: увеличение размеров печени (в большей степени за счет толщины долей), закругленность нижнего края, повышение эхогенности паренхимы печени с возможным

Таблица 1. Сопряженность МС и наличия НАЖБП по данным УЗИ

Table 1. The conjugation of metabolic syndrome (MS) and the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) according to ultrasound data

	НАЖБП		Всего
	по ультразвуковым критериям		
	НАЖБП нет	НАЖБП есть	
МС нет, абс. (%)	146 (61,1)	93 (38,9)	239
МС есть, абс. (%)	6 (5,5)	103 (94,5)	109
Всего	152	196	348

наличием участков неизменной паренхимы в IV, V, I сегментах, снижение звукопроводимости в глубоких отделах, ухудшение визуализации мелких ветвей печеночных вен и/или воротной вены. Важно, что структура печени всегда являлась однородной, отсутствовало изменение внешнего контура и сосудистого рисунка). Критерии НАЖБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в обследованной выборке имел 201 (57,8%) человек.

Индекс FLI рассчитывался по формуле:

$$FLI = e^y / (1 + e^y) \times 100,$$

где $y = 0,953 \times \ln(TG, \text{ ммоль/л}) + 0,139 \times \text{ИМТ}(\text{кг/м}^2) + 0,718 \times \ln(\text{ГГТ}, \text{ ед/л}) + 0,053 \times \text{ОТ}(\text{см}) - 15,745$ (использовался онлайн-калькулятор <http://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>) (1).

Индекс HSI рассчитывался по формуле:

$$HSI = 8 \times \text{АЛТ}(\text{ед/л}) / \text{АСТ}(\text{ед/л}) + \text{ИМТ}(\text{кг/м}^2) \quad (2).$$

Индекс LAP рассчитывался по формуле:

$$LAP = (\text{ОТ}(\text{см}) - 65) \times \text{ТГ}(\text{ммоль/л}) \quad (3).$$

Индекс инсулинорезистентности (НОМА1-IR) рассчитывался с использованием в формуле концентрации С-пептида крови вместо концентрации инсулина по формуле, предложенной X. Li и соавт. [9–12]:

$$\text{НОМА1-IR} = 1,5 + \frac{\text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} \times \text{уровень С-пептида натощак (пмоль/л)}}{2800}.$$

Индекс НОМА1-IR определен у 77 человек, среди которых НАЖБП, согласно ультразвуковым критериям, имела у 47 человек при отсутствии такового у 30 человек.

Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 22. Прогностическая значимость изучаемых параметров (МС, FLI, HSI, НОМА1-IR) в отношении вероятности диагностики НАЖБП по данным УЗИ изучена в моделях однофакторной и многофакторной логистической регрессии с последующим выполнением ROC-анализа.

Выполнено построение моделей однофакторной и многофакторной логистической регрессии, описываемой формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (4),$$

где p – вероятность наличия НАЖБП по данным УЗИ;

x – независимый фактор;

b_0, b_1, b_i – коэффициенты многофакторной математической модели.

Порогом отсеивания при бинарной классификации (наличие/отсутствие критериев НАЖБП) для модели считали вероятность 0,5.

Выполнялось построение ROC (receiver operating characteristic)-кривой для каждого тестируемого фактора, а также для массива прогнозной вероятности, определенной с помощью многофакторной логической модели, с целью оценки качества бинарной классификации. Определялась площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC). Качество модели по AUC оценивали следующим образом:

- 0,9–1,0 – отличное;
- 0,8–0,9 – очень хорошее;
- 0,7–0,8 – хорошее;
- 0,6–0,7 – среднее;
- 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона и V Крамера.

При использовании статистических процедур достаточным уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.), Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Программа исследования одобрена этическим комитетом ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН (протокол №86 от 13.05.2019). Все пациенты информированы о цели проведения исследования, получено добровольное информированное согласие.

Результаты

Данные о выявленных случаях НАЖБП на основании ультразвуковых критериев у лиц с наличием МС и без такового представлены в **табл. 1**. Наличие МС статистически значимо связано с выявлением случаев НАЖБП при УЗИ (χ^2 Пирсона 94,014; $p < 0,001$; V Крамера 0,52; $p < 0,001$), в то же время более 1/3 обследованных имели критерии НАЖБП при отсутствии МС. Этот факт означает, что отсутствие у пациента МС не дает основания исключить наличие НАЖБП и требует применения более чувствительных методик скрининга.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от наличия в клинике МС представлены в **табл. 2**. Введение МС в качестве бинарной номинальной переменной в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 476,9 до 365,9, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,366. Значение χ^2 составило 74,6 с уровнем значимости $p < 0,001$. Наблюдалось повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 56,3% на шаге 0 до 71,6% на шаге 1 с чувствительностью 52,6% и специфичностью 96%.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения FLI представлены в **табл. 3**. Введение FLI в модель привело к снижению значения -2Log

Таблица 2. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от наличия МС

Table 2. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the presence of MS

В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
					нижняя граница	верхняя граница
МС	3,294	0,440	55,9	<0,001	26,950	11,367 – 63,892
Константа	-0,451	0,133	11,6	<0,001	0,637	

Таблица 3. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения FLI
Table 3. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the FLI value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,077	0,007	106,231	<0,001	1,080	1,064	1,096
Константа	-3,621	0,388	87,092	<0,001	0,027		

Таблица 4. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения HSI
Table 4. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the HSI value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
HSI	0,387	0,042	84,453	<0,001	1,473	1,356	1,600
Константа	-12,307	1,350	83,166	<0,001	0,00		

Таблица 5. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения LAP
Table 5. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the LAP value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
LAP	0,058	0,007	72,177	<0,001	1,060	1,046	1,074
Константа	-2,301	0,288	63,652	<0,001	0,100		

Таблица 6. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения HOMA1-IR
Table 6. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the value of HOMA1-IR

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
HOMA1-IR	2,265	0,601	14,184	<0,001	9,629	2,963	31,295
Константа	-6,329	1,724	13,478	<0,001	0,002		

Примечание. Здесь и далее в табл. 7, 8: HOMA1-IR – индекс инсулинорезистентности с использованием концентрации С-пептида.

likelihood с 474,7 до 255,9, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,627. Значение χ^2 составило 218,8 с уровнем значимости $p < 0,001$. Отмечено повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 56,8% на шаге 0 до 82,4% на шаге 1 с чувствительностью 82,2% и специфичностью 82,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,162 (модель хорошо отражает фактические данные).

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения HSI представлены в **табл. 4**.

Введение HSI в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 478,0 до 298,0, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,54, значение χ^2 – 180,0 с уровнем значимости $p < 0,001$. Повышение доли случаев правильной бинарной классификации составило с 57,1% на шаге 0 до 79,7% на шаге 1 с чувствительностью 82,0% и специфичностью 76,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,336.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения LAP представлены в **табл. 5**. Введение LAP в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 478,0 до 312,2, коэффициент детерминации

R^2 Найджелкерка составил 0,507, а значение χ^2 составило 165,9 с уровнем значимости $p < 0,001$. Установлено повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 57,1% на шаге 0 до 79,1% на шаге 1 с чувствительностью 76,0% и специфичностью 83,3%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,013 ($p < 0,05$ свидетельствует о недостаточной калибрационной способности модели вследствие статистически значимых различий между ожидаемыми и наблюдаемыми вероятностями).

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения HOMA1-IR представлены в **табл. 6**.

Введение HOMA1-IR в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 102,9 до 70,7, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,464, а значение χ^2 – 32,2 с уровнем значимости $p < 0,001$. Доля правильной бинарной классификации увеличилась с 61,0% на шаге 0 до 72,7% на шаге 1 с чувствительностью 76,6% и специфичностью 66,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,116.

ROC-анализ для подтверждения диагностической значимости тестируемых показателей (FLI, HSI, HOMA1-IR) в отношении выявления НАЖБП при УЗИ приведен в **табл. 7** и на **рис. 1, 2**. В **табл. 7** не представлен MC, так как его значение

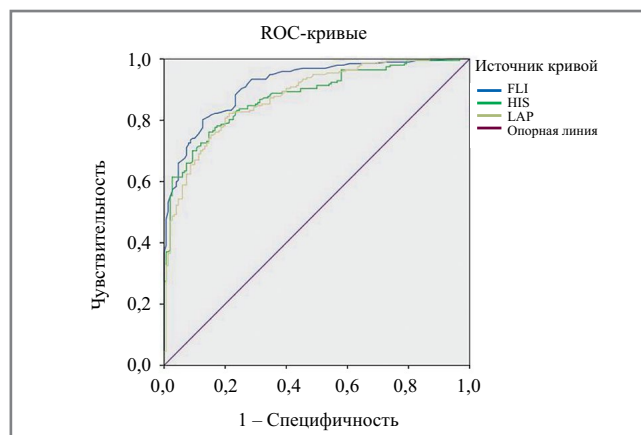


Рис. 1. ROC-кривые для индексов FLI, HSI, LAP и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 1. ROC-curves for FLI, HSI, LAP and NAFLD indices according to ultrasound data.

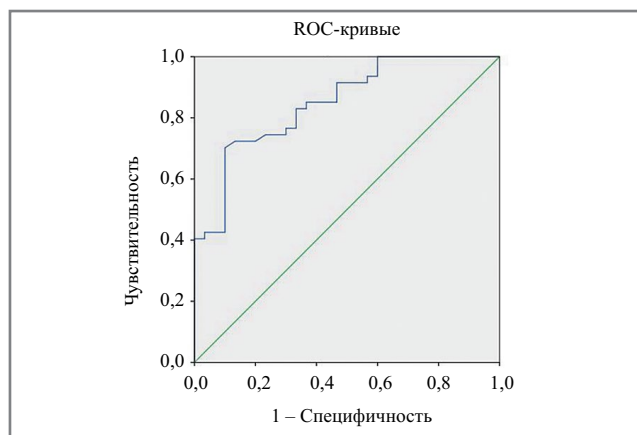


Рис. 2. ROC-кривые для индекса HOMA1-IR и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 2. ROC-curves for the HOMA1-IR index and NAFLD according to ultrasound data.

Таблица 7. Результаты ROC-анализа параметров регрессионных моделей

Table 7. Results of ROC-analysis of parameters of regression models

Переменные результата проверки	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка*	p^{**}	Асимптотический 95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,917	0,014	<0,001	0,889	0,945
HSI	0,880	0,018	<0,001	0,845	0,915
LAP	0,878	0,018	<0,001	0,843	0,914
HOMA1-IR	0,849	0,043	<0,001	0,764	0,934

*В соответствии с непараметрическим предположением; **нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5.

носит бинарный характер. Наибольшей диагностической значимостью обладает FLI (качество модели характеризуется как отличное – AUC>0,9), несколько меньшей предсказательной способностью обладают HSI и HOMA1-IR (качество модели характеризуется как очень хорошее – AUC>0,8).

Согласно матрице ROC-анализа для FLI значение cut-off=48 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 82%, а специфичность – 83% (для традиционно принятых cut-off точек FLI=30 чувствительность составила 96%, специфичность – 59%; для FLI=60 чувствительность – 74%, специфичность – 91%). Для HSI значение cut-off=32 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 80%, а специфичность – 81% (для традиционно принятых cut-off точек HSI=30 чувствительность составила 89%, специфичность – 59%; для HSI=36 чувствительность – 56%, специфичность – 97%).

Для HOMA1-IR по данным ROC-анализа значение cut-off=2,93 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 72%, а специфичность – 87% (для уровня рекомендованного значения cut-off инсулинорезистентности равном 2,5 чувствительность составила 92%, специфичность – 43%).

Одновременное введение в логистическую регрессионную модель двух факторов – FLI (как показавшего наибольшую значимость в диагностике НАЖБП) и HOMA1-IR (как индекса, характеризующего инсулинорезистентность на основании учета нарушений углеводного обмена), привело к снижению значения -2Log likelihood с 101,9 до 46,7, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,70. Значение χ^2 составило 55,3 с уровнем значимости $p<0,001$. Повышение доли случаев правильной бинарной классификации составило с 60,5% на шаге 0 до 84,2% на шаге 1 с чувствительностью 87,0% и специфичностью 80%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость

0,96. Параметры двухфакторной модели логистической регрессии приведены в табл. 8.

Уравнение двухфакторной логистической регрессии вероятности наличия НАЖБП от уровня FLI и HOMA1-IR выглядит следующим образом:

$$p=1/1+e^{-(-8,51+0,068 \times \text{FLI}+1,724 \times \text{HOMA1-IR})}$$

ROC-анализ на основании предсказанных в многофакторной логистической модели вероятностей в качестве тестируемой переменной и НАЖБП при УЗИ в качестве переменной состояния позволил установить значение AUC=0,933 (95% доверительный интервал – ДИ 0,882–0,985) с уровнем значимости $p<0,001$, что свидетельствует об отличном качестве предложенной диагностической модели (рис. 3).

Обсуждение

Проблема широкого распространения НАЖБП с необходимостью инструментального и гистологического подтверждения диагноза обуславливает большую нагрузку на систему здравоохранения. Большая часть случаев НАЖБП остается в рамках стеатоза печени, только у 10–25% из числа больных НАЖБП выявляется неалкогольный стеатогепатит, а у 20% лиц со стеатогепатитом развивается фиброз печени [3]. Предположение о наличии НАЖБП у клиницистов обычно возникает в отношении пациентов с МС и повышением печеночных ферментов. Однако, по данным J. Browning и соавт., до 80% пациентов с НАЖБП не имеют отклонений в уровнях ферментов [13]. Более того, учитывая большую распространенность НАЖБП в популяции, имеется достаточно большая вероятность, что референсные показатели ферментов печени, используемые в клинической практике, существенно завышены (для пациентов с индексом массы

Таблица 8. Параметры многофакторной логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения FLI и НОМА1-IR

Table 8. Parameters of the multivariate logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD, depending on the value of FLI and HOMA1-IR

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	р	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,068	0,018	13,661	<0,001	1,070	1,032	1,109
НОМА1-IR	1,724	0,841	4,198	0,040	5,606	1,078	29,163
Константа	-8,510	2,700	9,931	0,002	0,001		

тела – ИМТ < 25 кг/м² нормальным уровнем АЛТ предлагается считать менее 30 ед/л [14]. Учитывая влияние большого количества факторов на развитие НАЖБП, в клинической практике предложен ряд количественных индексов (FLI, HSI, LAP), включающих в себя как антропометрические, так и лабораторные критерии и позволяющих определить дальнейшую тактику ведения пациентов. Ультразвуковой метод диагностики имеет хорошие чувствительность (85%) и специфичность (95%) по отношению к морфологическому методу в диагностике умеренной и тяжелой НАЖБП, когда более 20–30% гепатоцитов подвержено жировой дистрофии [15], поэтому большинство индексов НАЖБП оценивалось именно в отношении ультразвуковых критериев. FLI и LAP разработаны итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. [16–19], а HSI предложен в Корее J. Lee и соавт. [20]. Исследование D. Cuthbertson и соавт. показало, что FLI и LAP хорошо прогнозируют само наличие НАЖБП, но не обладают способностью предсказывать массовое содержание липидов в печени [21]. На основании популяционных исследований предложены значения данных индексов, подтверждающие либо исключающие наличие НАЖБП: для FLI – значение менее 30 исключает НАЖБП, а более 60 – подтверждает, для HSI такими значениями являются 30 и 36. Значения между ними предложено считать промежуточными и требующими дополнительных методов исследования [19, 20]. В оригинальном исследовании G. Bedogni и соавт. для диагностики НАЖБП AUC для индекса FLI составила 0,85 (95% ДИ 0,82–0,89) для европейской популяции. J. Zhu и соавт. на азиатской популяции (Китай) показали AUC для FLI 0,88 (95% ДИ 0,87–0,89), X. Huang и соавт. – 0,834 (95% ДИ 0,825–0,842), В. Yang и соавт. – 0,827 (95% ДИ 0,822–0,831). В нашем исследовании значение AUC для FLI оказалось выше, чем в приведенных работах, и составило 0,917 (95% ДИ 0,89–0,95). Оптимальное соотношение чувствительности (82%) и специфичности (72%) для FLI по данным G. Bedogni и соавт. установлено при его значении более 40, а по данным J. Zhu и соавт. – при значении 30,4 с чувствительностью 83% и специфичностью 77% [16, 19, 22, 23]. В нашем исследовании оптимальное соотношение чувствительности (82%) и специфичности (83%) достигнуто при значении FLI равном 48.

Для индекса HSI в исследовании J. Lee и соавт. [20] в диагностике НАЖБП AUC составила 0,812 (95% ДИ 0,801–0,824), по данным J. Zhu и соавт. [19] – 0,833 (95% ДИ 0,825–0,841), а в нашем исследовании – 0,880 (95% ДИ 0,845–0,915).

Логистическая регрессионная модель прогноза вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения индекса LAP в нашем исследовании показала недостаточное соответствие предсказанных и фактических данных по критерию Хосмера–Лемешева, что не позволяет использовать ее в практическом аспекте.

Индекс инсулинорезистентности НОМА1-IR, предусматривающий замену в формуле инсулина на С-пептид, предло-

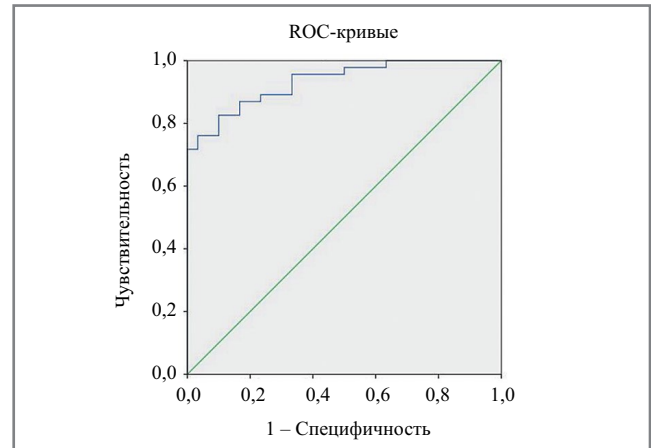


Рис. 3. ROC-кривые для прогнозной вероятности на основе многофакторной логистической модели и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 3. ROC-curves for predicted probability based on multivariate logistic model and NAFLD from ultrasound data.

жен в 2004 г. X. Li и соавт. [9] и в дальнейшем использовался в научных исследованиях [10–12]. Использование в формуле именно С-пептида обосновывается тем, что С-пептид не подвергается значимому клиренсу в печени и имеет более стабильную линейную кинетику [11]. В исследовании P. Basukala и соавт. приводятся данные о том, что значение этого индекса более 2,5 характеризует наличие инсулинорезистентности [10]. Поскольку одним из ключевых патогенетических механизмов развития НАЖБП является именно инсулинорезистентность [1], для построения модели многофакторной логистической регрессии в целях прогнозирования наличия НАЖБП нами выбран индекс FLI (как показавший наибольшую прогностическую значимость как по результатам нашего исследования, так и по данным литературы) в сочетании с индексом НОМА1-IR. Модель показала независимую прогностическую значимость каждого параметра (FLI и НОМА1-IR) с хорошей итоговой чувствительностью (87%) и специфичностью (80%) и AUC=0,933, полученной при ROC-анализе, где в качестве тестируемой переменной выступали предсказанные на основе модели вероятности наличия НАЖБП при УЗИ. Результаты исследования позволяют рекомендовать предложенную диагностическую модель для клинической практики в условиях массовых обследований.

Заключение

При скрининговом обследовании сотрудников нефтедобывающего предприятия наибольшая информативность для прогнозирования наличия НАЖБП при УЗИ выявлена для индекса FLI. Введение в прогностическую модель индекса

НОМА1-IR дополнительно к FLI повышает предсказательную способность модели в отношении наличия НАЖБП, установленной по ультрасонографическим критериям; качество модели по результатам ROC-анализа характеризуется как отличное. Применение предложенной двухфакторной логистической модели позволяет в условиях массового обследования достаточно точно прогнозировать наличие НАЖБП и проводить профилактические и терапевтические вмеша-

тельства без дополнительного широкого привлечения специалистов ультразвуковой диагностики в целях рационального использования медицинских ресурсов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ – окружность талии
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холестерин
FLI (fatty liver index) – жировой индекс печени
НОМА1-IR – индекс инсулинорезистентности
HSI (hepatic steatosis index) – индекс стеатоза печени
LAP (lipid accumulation products) – продукты накопления липидов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):314-22. DOI:10.1136/postgradmedj-2018-136316
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016;9(2):65-90. DOI:10.1159/000443344
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54. DOI:10.1016/j.cgh.2014.04.014
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2005 [A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Ed. VV Mitkov. Moscow: Vidar-M, 2005 (in Russian)].
- Li X, Zhou Z, Qi H, et al. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 2004;29(4):419-23
- Basukala P, Jha B, Yadav BK, Shrestha PK. Determination of Insulin Resistance and Beta-Cell Function Using Homeostatic Model Assessment in Type 2 Diabetic Patients at Diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2018;9(3):790. DOI:10.4172/2155-6156.1000790
- Валеева В.Ф., Нуруллина Г.И. Диагностическая ценность С-пептида и модифицированных индексов НОМА при различных нарушениях углеводного обмена на фоне терапии глюкокортикоидами. *Мед. вестн. юга России*. 2018;9(1):23-31 [Valeeva FV, Nurullina GI. C-peptide and modified HOMA-index in different carbohydrate metabolism disturbances during glucocorticoid therapy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):23-31 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-1-23-31
- Nurullina G. The role of HOMA-IR and HOMA-ISLET indices in different carbohydrate metabolism disorders during glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1161. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5721
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95. DOI:10.1002/hep.20466
- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-10. DOI:10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006
- Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017;72:57-65. DOI:10.1016/j.metabol.2017.04.003
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(33). DOI:10.1186/1471-230X-6-33
- Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10(98). DOI:10.1186/1471-230X-10-98
- Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(9):1035-8. DOI:10.1038/ejcn.2012.83
- Zhu J, He M, Zhang Y, et al. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. *Endocr J*. 2018;65(3):373-81. DOI:10.1507/endocrj.EJ17-0466
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42:503-8. DOI:10.1016/j.dld.2009.08.002
- Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):561-9. DOI:10.1530/EJE-14-0112
- Huang X, Xu M, Chen Y, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine*. 2015;94(40):e1682. DOI:10.1097/MD.0000000000001682
- Yang BL, Wu WC, Fang KC, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120443. DOI:10.1371/journal.pone.0120443

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020



OMNIDOCTOR.RU